

### 3-AROMATIC SUBSTITUTED PROPIONIC ACID OR ACRYLIC ACID COMPOUND

**Patent number:** JP2000344748  
**Publication date:** 2000-12-12  
**Inventor:** KITAJIMA HIROSHI; NAKAMURA  
MITSUHARU; TAMAGAWA  
HIROYOSHI  
**Applicant:** WELFIDE CORP  
**Classification:**  
- international: **A61K31/4035; A61K31/404;**  
**A61K31/421; A61K31/422;**  
**A61K31/423; A61K31/427;**  
**A61K31/428; A61K31/44;**  
**A61K31/4427; A61K31/4439;**  
**A61K31/444; A61K31/454;**  
**A61K31/4545; A61K31/4709;**  
**A61K31/4725; A61K31/496;**  
**A61K31/5377; A61K31/55;**  
**A61P3/10; A61P9/10; A61P19/02;**  
**A61P35/00; A61P37/02;**  
**C07D209/44; C07D213/30;**  
**C07D263/32; C07D401/12;**  
**C07D405/12; C07D409/12;**  
**C07D413/12; C07D413/14;**  
**C07D417/12; A61K31/403;**  
**A61K31/421; A61K31/422;**  
**A61K31/423; A61K31/427;**  
**A61K31/428; A61K31/44;**  
**A61K31/4427; A61K31/4523;**  
**A61K31/4709; A61K31/472;**  
**A61K31/496; A61K31/5375;**  
**A61K31/55; A61P3/00; A61P9/00;**  
**A61P19/00; A61P35/00;**  
**A61P37/00; C07D209/00;**  
**C07D213/00; C07D263/00;**  
**C07D401/00; C07D405/00;**  
**C07D409/00; C07D413/00;**  
**C07D417/00; (IPC1-7);**  
**C07D213/30; A61K31/4035;**

A61K31/404; A61K31/421;  
A61K31/422; A61K31/423;  
A61K31/427; A61K31/428;  
A61K31/44; A61K31/4427;  
A61K31/4439; A61K31/444;  
A61K31/454; A61K31/4545;  
A61K31/4709; A61K31/4725;  
A61K31/496; A61K31/5377;  
A61K31/55; A61P3/10; A61P9/10;  
A61P19/02; A61P35/00;  
A61P37/02; C07D209/44;  
C07D263/32; C07D401/12;  
C07D405/12; C07D409/12;  
C07D413/12; C07D413/14;  
C07D417/12

**- european:**

**Application number:** JP20000089964 20000328

**Priority number(s):** JP20000089964 20000328;  
JP19990087308 19990329

**Report a data error here**

**Abstract of JP2000344748**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain the subject new compound having a combination of insulin secretion promotive action with insulin resistance improving effect and characterized by having no thiourea structure. **SOLUTION:** This new compound is a compound of formula I [R0 is H or a 1-5C alkyl; R1 and R2 are each the same as R0 or joined together to form a double bond; R3 is H, a 1-5C alkyl or the like; R4 is an amino N(R5) (R6) (R5 and R6 are each H, an aryl or the like) or the like; A is N(R7) (R7 is H, a 1-5C alkyl or the like); Ar is a (substituted) aromatic ring or aromatic heterocyclic ring; X and Y are each a bond, oxygen or the like; n is 1-5; Z is a (substituted) 1-5C alkyl or the like], e.g. 2-(3-cyclohexylureido)-3- 4-[2-(5-ethyl-2- pyridyl)ethoxy]phenyl)propionic methyl ester. The compound of formula I is obtained, for example, by condensation reaction between an aldehyde of formula II and an ester of formula III in the presence of a base.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号  
特開2000-344748  
(P2000-344748A)

(13)公開日 平成12年12月12日 (2000.12.12)

(51)Int.Cl.  
C 07 D 213/30  
A 61 K 31/4035  
31/404  
31/421  
31/422

識別記号

F I  
C 07 D 213/30  
A 61 K 31/4035  
31/404  
31/421  
31/422

マーク (参考)  
4 C 0 5 5  
4 C 0 5 6  
4 C 0 6 3  
4 C 0 8 6  
4 C 2 0 4

審査請求 未請求 請求項の数 8 O.L. (全 94 頁) 最終頁に統く

(21)出願番号 特願2000-89964 (P2000-89964)  
(22)出願日 平成12年3月28日 (2000.3.28)  
(31)優先権主張番号 特願平11-87308  
(32)優先日 平成11年3月29日 (1999.3.29)  
(33)優先権主張国 日本 (J P)

(71)出願人 000006725  
ウェルファイド株式会社  
大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号  
(72)発明者 北嶋 浩  
大阪府枚方市招提大谷二丁目25番1号 吉  
富製薬株式会社創業研究所内  
(72)発明者 中村 光治  
大阪府枚方市招提大谷二丁目25番1号 吉  
富製薬株式会社創業研究所内  
(72)発明者 玉川 裕喜  
大阪府枚方市招提大谷二丁目25番1号 吉  
富製薬株式会社創業研究所内

最終頁に統く

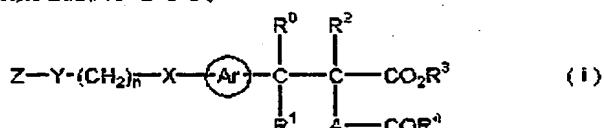
(54)【発明の名称】 3-芳香族置換プロピオン酸またはアクリル酸化合物

(57)【要約】

【課題】 インスリン分泌促進作用とインスリン抵抗性改善作用を併せ持つ糖尿病治療薬を提供すること。

\* 【解決手段】 一般式 (I)

【化1】

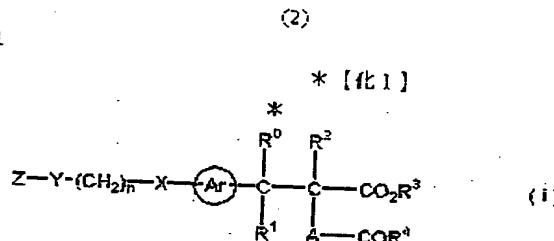


(式中、各記号の定義は明細書に記載の通りである。)  
により表される3-芳香族置換プロピオン酸またはアクリ

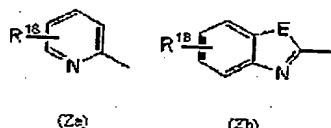
ル酸化合物ならびにその薬理上許容される塩が上記課題に合致することを見出した。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】 一般式(1)



【式中、 $\text{R}^0$  は水素または炭素数1～5のアルキル基を示す。 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  はそれぞれ同一または異なって、水素または炭素数1～5のアルキル基を示すか、あるいは、 $\text{R}^1$  と $\text{R}^2$  は結合して二重結合を形成する。 $\text{R}^3$  は水素、炭素数1～5のアルキル基またはアラルキル基を示す。 $\text{R}^4$  は $-\text{N}(\text{R}^1)(\text{R}^2)$  (式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  は同一または異なって、水素、アリール、シクロアルキルアルキル、炭素数1～5のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基またはアラルキル基を示すか、または隣接する塩素原子と互いに結合してヘテロ環を形成してもよい。) で表されるアミノ基、環内に1～2個の不飽和結合を有することもある $\text{Z}$ または3環性縮環状アミノ基またはスピロ環式アミノ基を示す。 $\text{A}$ は $-\text{N}(\text{R}^1)(\text{R}^2)$  (式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  は水素または炭素数1～5のアルキル基を表す) または $-\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)$  (式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  は水素または炭素数1～5のアルキル基を表す。) を示す。 $\text{Ar}$ はその環上に少なくとも1つの置換基を有してもよい芳香族環または芳香族縮環を示す。 $\text{X}$ は結合、酸素、 $-\text{N}(\text{R}^1)$  (式中、 $\text{R}^1$  は水素、炭素数1～5のアルキル基またはアリール基を表す)、 $-\text{SO}_m$  (式中、 $m$ は0～2を表す)、 $-\text{CON}(\text{R}^1)$  (式中、 $\text{R}^1$  は水素、炭素数1～5のアルキル基またはアリール基を表す)、 $-\text{N}(\text{R}^1)\text{CO}-$  (式中、 $\text{R}^1$  は水素、炭素数1～5のアルキル基またはアリール基を表す) を示す。 $n$ は1～5の整数を示す。 $\text{Y}$ は結合、酸素、 $-\text{N}(\text{R}^1)$  (式中、 $\text{R}^1$  は水素、炭素数1～5のアルキル基またはアリール基を表す)、 $-\text{SO}_m$  (式中、 $m$ は0～2を表す)、 $-\text{CON}(\text{R}^1)$  (式中、 $\text{R}^1$  は水素、炭素数1～5のアルキル基またはアリール基を表す) または $-\text{N}(\text{R}^1)\text{CO}-$  (式中、 $\text{R}^1$  は水素、炭素数1～5のアルキル基またはアリール基を表す) を示す。 $\text{Z}$ は少なくとも1つの置換基を有してもよい。



【式中、 $\text{E}$ は $\text{O}$ 、 $\text{S}$ または $\text{NH}$ を表す。 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{11}$ は同一または異なって水素、ハロゲン、炭素数1～5のアルキル基、ハロアルキル基、置換されてもよい炭素数3～7のシクロアルキル基、フェニル基、ビリジル基、チエニル基、モルホニル、ビペリジニルまたはビペラジニルを表す。】から選ばれる含塩素複素環基である請求項1記載の化合物。



ルを表す。】から選ばれる含塩素複素環基である請求項1記載の化合物。

【請求項7】 請求項1に記載の3-芳香族置換プロピオン酸またはアクリル酸化合物ならびにその薬理上許容される塩を含有する医薬。

特開2000-344748

2

※よい炭素数1～5のアルキル基、1～6個の不飽和結合を有してもよい炭素数6～20の炭化水素基、炭素数3～7のシクロアルキル基、アラルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、または $\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)=\text{N}-\text{O}-$  (式中、 $\text{R}^1$  は水素原子または炭素数1～5のアルキル基を示し、 $\text{R}^2$  はその環上にヘテロアリール基を置換してもよいアリール基を表す。) で表されるオキシムを示す。】により表される3-芳香族置換プロピオン酸またはアクリル酸化合物ならびにその薬理上許容される塩。

【請求項2】  $\text{A}$ が $\text{CH}_2$  である請求項1記載の化合物。

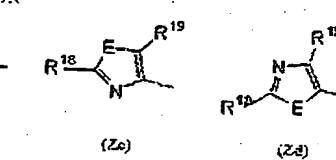
26 【請求項3】  $\text{A}$ がベンゼンである請求項1記載の化合物。

【請求項4】  $\text{X}$ が結合、酸素、 $-\text{SO}_m$  (式中、 $m$ は0～2を表す)、 $-\text{CON}(\text{R}^1)$  (式中、 $\text{R}^1$  は水素、炭素数1～5のアルキル基またはアリール基を表す) または $-\text{N}(\text{R}^1)\text{CO}-$  (式中、 $\text{R}^1$  は水素、炭素数1～5のアルキル基またはアリール基を表す) である請求項1記載の化合物。

【請求項5】  $\text{Y}$ が結合、酸素、 $-\text{N}(\text{R}^1)$  (式中、 $\text{R}^1$  は水素、炭素数1～5のアルキル基またはアリール基を表す)、 $-\text{CON}(\text{R}^1)$  (式中、 $\text{R}^1$  は水素、炭素数1～5のアルキル基またはアリール基を表す) または $-\text{N}(\text{R}^1)\text{CO}-$  (式中、 $\text{R}^1$  は水素、炭素数1～5のアルキル基またはアリール基を表す) である請求項1記載の化合物。

【請求項6】  $\text{Z}$ が1～6個の不飽和結合を有してもよい炭素数6～20の炭化水素基、置換されてもよいアリール基、もしくは式

【化2】



【請求項8】 鎌尿病治療薬である請求項7記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は血糖低下作用ならびに脂質低下作用を有し、鎌尿病およびその合併症、高脂血症等の関連疾患の治療薬ならびに予防薬として有用な新規3-芳香族置換プロピオン酸またはアクリル酸化合物またはそれらの塩およびその医薬用途に関する。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】 糖尿病の大半を占めるインスリン非依存型鎌尿病（NIDDM）の病態はインスリンの感受性低下（インスリン抵抗性）とインスリンの分泌不全によって特徴付けられる。インスリンの感受性低下は代償的なインスリンの分泌を亢進させ、次第に脾臓β細胞の疲弊に伴うインスリン分泌不全を引き起こし、インスリン抵抗性と併せて高血糖状態を示すようになる。かかる高血糖状態はさらにインスリンの感受性を低下させ種々の合併症を伴う鎌尿病へと進行していく。NIDDMの治療には食事療法・運動療法に加えて鎌尿病治療薬が用いられ、さらに病気が進行するとインスリンの補充療法等が行われる。現在、臨床用いられている糖尿病治療薬（血糖降下薬）は大きく分けると、インスリン分泌を促進させて血糖低下作用を示すインスリン分泌促進剤とインスリン分泌を介さずインスリン自体の作用を増強させるインスリン作用増強薬（インスリン抵抗性改善薬とも呼ばれている）に分類される。前者の例として、トルブタミド、グリクラジド、グリベンクラミドに代表されるスルホニルウレア剤は、その作用が持続的で強力であることなどで、低血糖などの副作用や二次無効などが問題となっている。最近、非スルホニルウレア構造の速効性インスリン分泌促進剤（たとえば、セナグリニド、KAD-1229、レバグリニド）などが開発されている。一方、後者の例としてヒグアナイド剤（たとえばメトホルミン、ブホルミンなど）やチアゾリジン誘導体（トログリタゾン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾンなど）等が開発されているが、場合によりこれら薬剤の併用なども行われる。しかしながら、既存の薬物のみでは十分な効果が得られない場合も多く、より高度な血糖管理が可能で、安全性の高い薬剤の開発が望まれている。発明者らはNIDDMの病態ならびに既存薬の問題点から、インスリン分泌促進作用とインスリン抵抗性改善作用を併せ持つ化合物は、より効果的な血糖管理ができるものと考えた。特開平10-7647号公報には、インスリン分泌促進作用とインスリン抵抗性改善作用を併せ持つ化合物としてチオ尿素誘導体が開示されているが、本発明の化合物はチオ尿素構造を有していないことを特徴とするものである。さらに、ジャーナル「オブ エンドクリノロジー」150巻(1)、197-111頁(1996年)・[J. E.

ndocrinol., 150(1), 107-111(1996)においてインスリン抵抗性改善剤であるピオグリタゾンにインスリン分泌促進作用のあることが報告されているが、その作用は十分なものではない。

【0003】 一方、種々のカルボン酸誘導体が鎌尿病治療薬として有用であることが特許に開示されている。たとえば、特開平7-149636号および特開平10-237049号公報には3-アリール-2-ヒドロキシプロピオニ酸誘導体が、WO97/31907号、特開平

17-505647号、特表平8-504199号、特開平8-325250号、特開平8-325263号、特開平8-325264号、特開平9-323982号、特開平9-323967号公報には3-フェニルプロピオニ酸誘導体が報告されているが、上述の特許には、本発明の化合物のごときカルボン酸誘導体を示唆する記載はなく、また、上述の特許に開示されている化合物のいくつかは、脂肪細胞の分化誘導やグルコースの恒常性に関与するペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（PPAR-γ）のアゴニストであり、かかる作用はインスリンの作用を増強させることを特徴とし、インスリンの分泌促進作用を有するものではない。さらに、トログリタゾンに代表されるPPAR-γのアゴニストは、大腸癌、前立腺癌およびリウマチなどの自己免疫疾患の治療に有用であることが報告されている。（Nature medicine, 4(9), 1046-1052(1998); Cancer Research, 58(15), 3344-3352(1998); Nature, 391(6662), 82-86(1998)）。

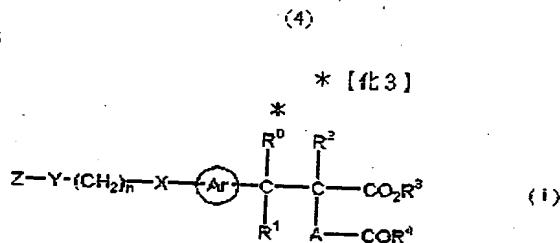
一方、特表平4-330055号公報には、インスリン分泌促進剤としてのベンシリデンコハク酸誘導体が、特開平5-294926号、特開平6-107633号、特開平6-107635号および特開平6-107640号公報にはインスリン分泌促進剤としてのコハク酸誘導体について報告されているが、いずれも本発明の化合物のごときカルボン酸を示唆する記載はなく、また直接的なインスリン抵抗性改善作用に基づく血糖低下作用を示すものではない。しかるに、本発明は、インスリン分泌促進作用とインスリン抵抗性改善作用を併せ持つことを特徴とする鎌尿病治療薬を提供することを目的とする。

【0004】

【課題を解決するための手段】 発明者らは上述の課題を解決する手段として、インスリン分泌促進作用とインスリン抵抗性改善作用を併せ持つ化合物の探索合成研究を行い、これらのインスリン分泌促進作用とインスリン抵抗性改善作用ならびに血糖低下作用を評価した結果、下記一般式（1）で示される新規3-芳香族置換プロピオニ酸またはアクリル酸化合物またはそれらの塩が前記作用において優れていることを見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は以下の通りである。一般

式(1)  
[0005]

5

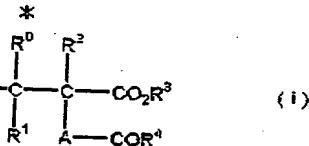


【0006】(式中、 $R^1$ は水素または炭素数1～5のアルキル基を示す。 $R^2$ 、 $R^3$ はそれぞれ同一または異なる、水素または炭素数1～5のアルキル基を示すか、あるいは、 $R^2$ と $R^3$ は結合して二重結合を形成する。 $R^1$ は水素、炭素数1～5のアルキル基またはアラルキル基を示す。 $R^2$ は $-N(R^1)(R^2)$ （式中、 $R^1$ 、 $R^2$ は同一または異なる、水素、アリール、シクロアルキルアルキル、炭素数1～5のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基またはアラルキル基を示すか、または隣接する窒素原子と互いに結合してヘテロ環を形成してもよい。）で表されるアミノ基、環内に1～2個の不饱和結合を有することもある2または3環性縮環状アミノ基またはスピロ環式アミノ基を示す。 $A$ は $-N(R^1)(R^2)$ （ $R^1$ は水素または炭素数1～5のアルキル基を表す）または $-C(R^1)(R^2)$ （式中、 $R^1$ 、 $R^2$ は水素または炭素数1～5のアルキル基を表す。）を示す。 $A$ はその環上に少なくとも1つの置換基を有してもよい芳香族環または芳香族複素環を示す。 $X$ は結合、酸素、 $-N(R^{10})$ （式中、 $R^{10}$ は水素、炭素数1～5のアルキル基またはアリール基を表す）、 $-SOm$ （式中、 $m$ は0～2を表す）、 $-CON(R^{11})$ （式中、 $R^{11}$ は水素、炭素数1～5のアルキル基またはアリール基を表す）、 $-N(R^{12})CO$ （式中、 $R^{12}$ は水素、炭素数1～5のアルキル基またはアリール基を表す）を示す。 $n$ は1～5の整数を示す。 $Y$ は※

特開2000-344748

5

\* [化3]

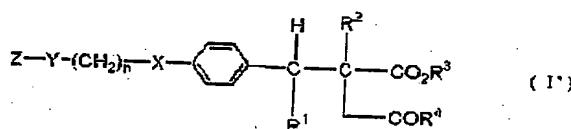


※結合、酸素、 $-N(R^{13})$ （式中、 $R^{13}$ は水素、炭素数1～5のアルキル基またはアリール基を表す）、 $-SOm$ （式中、 $m$ は0～2を表す）、 $-CON(R^{14})$ （式中、 $R^{14}$ は水素、炭素数1～5のアルキル基またはアリール基を表す）または $-N(R^{13})CO$ （式中、 $R^{13}$ は水素、炭素数1～5のアルキル基またはアリール基を表す）を示す。 $Z$ は少なくとも1つの置換基を有してもよい炭素数1～5のアルキル基、1～6個の不饱和結合を有してもよい炭素数6～20の炭化水素基、炭素数3～7のシクロアルキル基、アラルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、または $C(R^{15})(R^{16})$ （ $R^{15}$ 、 $R^{16}$ は水素原子または炭素数1～5のアルキル基を示し、 $R^{15}$ はその環上にヘテロアリール基を置換してもよいアリール基を表す。）で表されるオキシムを示す。】により表される3-芳香族置換プロピオン酸またはアクリル酸化合物ならびにその薬理上許容される塩、および上記化合物を有効成分として含有する医薬、特にインスリン分泌促進作用とインスリン抵抗性改善作用を併せ持つことを特徴とする糖尿病治療薬。一般式(1)の化合物の具体的な態様としては、次の通りである。

一般式(1')

[0007]

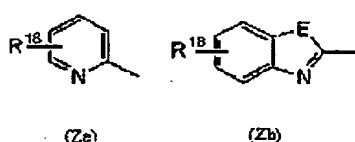
[化4]



【0008】(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ はそれぞれ同一または異なる、水素または炭素数1～5のアルキル基を示すか、あるいは、 $R^1$ と $R^2$ は結合して二重結合を形成する。 $R^1$ は水素、炭素数1～5のアルキル基またはアラルキル基を示す。 $R^2$ は $-N(R^1)(R^2)$ （式中、 $R^1$ 、 $R^2$ は同一または異なる、水素、アリール、シクロアルキルアルキル、炭素数1～5のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基またはアラルキル基を示すか、または隣接する窒素原子と互いに結合してヘテロ環を形成してもよい。）で表されるアミノ基、環内に1～2個の不饱和結合を有することもある2または3環性縮環状アミノ基またはスピロ環式アミノ基を示す。 $X$ は結合、酸素、 $-SOm$ （式中、 $m$ は0～2を示す）。

表す）、 $-CON(R^{11})$ （式中、 $R^{11}$ は水素、炭素数1～5のアルキル基またはアリール基を表す）、 $-N(R^{12})CO$ （式中、 $R^{12}$ は水素、炭素数1～5のアルキル基またはアリール基を表す）を示す。 $n$ は1～5の整数を示す。 $Y$ は結合、酸素、 $-N(R^{13})$ （式中、 $R^{13}$ は水素、炭素数1～5のアルキル基またはアリール基を表す）、 $-CON(R^{14})$ （式中、 $R^{14}$ は水素、炭素数1～5のアルキル基またはアリール基を表す）または $-N(R^{13})CO$ （式中、 $R^{13}$ は水素、炭素数1～5のアルキル基またはアリール基を表す）を示す。 $Z$ は1～6個の不饱和結合を有してもよい炭素数6～20の炭化水素基、置換されてもよいアリール基、もしくは式

[0009]

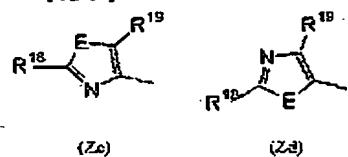


【0010】(式中、EはO、SまたはNHを表す。R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>は同一または異なって水素、ハロゲン、炭素数1~5のアルキル基、ハロアルキル基、置換されてもよい炭素数3~7のシクロアルキル基、フェニル基、ピリジル基、チエニル基、モルホリニル、ビペリジニルまたはビペラジニルを表す。)から選ばれる含窒素複素環基を示す。】により表される3-芳香族置換プロピオン酸またはアクリル酸化合物ならびにその薬理上許容される類。

[0011]

【発明の実施の形態】本明細書において、各記号の定義は次の通りである。R°～R'、R'～R''および乙において、炭素数1～5のアルキルとは直鎖または分枝鎖状のアルキルを示し、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ベンチル、イソベンチルなどが挙げられ、メチル、エチル、イソプロピルが好ましい。R°、R'、R''～R'''、R''''および乙において、アリールとはフェニル、ナフチルが挙げられ、フェニルが好ましい。R°、R'において、シクロアルキルアルキルとは炭素数3～7のシクロアルキルが置換した炭素数1～4のアルキルを示し、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチル、2-シクロヘキシルエチル、3-シクロヘキシルプロピルなどが挙げられる。R°、R'、R''および乙において、アラルキルとはベンジル、2-フェニルエチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピルなどを示し、ベンジルが好ましい。A°において、芳香族環または芳香族複素環とはベンゼン、ナフタレン、ピリシン、チオフェン、フラン、インドール、ベンズオキサゾール、ベンズイソキサゾール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、キノリン、イソキノリンなどが挙げられる。乙において、ヘテロアリールとはピリシル、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリル、インドリニル、ベンゾフラニル、2-、3-ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンズオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、キノキサリニル、キナゾリニルなどが挙げられ、3-キノリル、2-ベンゾフラニル、2-、3-ジヒドロ-7-ベンゾフラニル、2-ベンゾチエニル、2-インドリル、2-インドリニルなどが好ましく、特にピリジル、オキサゾリル、イミダゾリル、ベンズオキサゾリルが好ましい。

\* \* [化5]



リトル・カーネギー

[0012] R<sup>3</sup>

19 7のシクロアルキルとはシクロプロビル、シクロベンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどが挙げられ、シクロヘキシルが好ましい。R' およびR<sup>o</sup>において、隣接する窒素原子と互いに結合して形成されるヘテロ環としては1-アシリジニル、1-アゼチジニル、1-ビロリジニル、1-ビペリジニル、1-ビペラジニル、1-アゼビニル、モルホリノ、チオモルホリノなどが挙げられる。

〔0013〕R°において、環内に1~2個の不飽和結合を有することもある2環性縮環状アミノ基とは、5~

20 7員環の環状炭化水素基と5~6員環の環状アミノ基が縮合した1~2個の不飽和結合も有することもある縮環状のアミノ基を意味し、たとえば、シス-ヘキサヒドロイソイソインドリン-2-イル、トランス-ヘキサヒドロイソイソインドリン-2-イル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロイソイソインドリン-2-イル、トランス-3a, 4, 7, 7a-テトラヒドロイソイソインドリン-2-イル、シス-3a, 4, 7, 7a-テトラヒドロイソイソインドリン-2-イル、3a, 4, 5, 7a-テトラヒドロイソイソインドリン-2-イル、3a, 7a-ジヒドロイソイソイ

39 リン-2-イル、トランス-ヘキサヒドロインドリン-1-イル、トランス-3a、4、7、7a-テトラヒドロインドリン-1-イル、シス-3a、4、7、7a-テトラヒドロインドリン-1-イル、3a、6、7、7a-テトラヒドロインドリン-1-イル、3a、7a-ジヒドロイソインドリン-1-イル、シス-オクタヒドロ-2-ビリンシン-2-イル、トランス-オクタヒドロ-2-ビリンシン-2-イル、シス-オクタヒドロ-1-ビリンシン-1-イル、トランス-オクタヒドロ-1-ビリンシン-1-イル、シス-2-アザビシクロ

46 [3, 3, 0] オクタ-2-イル、トランス-2-アザ  
ビシクロ [3, 3, 0] オクタ-2-イル、シス-3-  
アザビシクロ [3, 3, 0] オクタ-3-イル, 1,  
2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル,  
1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-オクタヒドロイソキ  
ノリン-2-イル、シス-1, 2, 3, 4, 4a, 5,  
8, 8a-オクタヒドロイソキノリン-2-イル、ト  
ラ  
ンス-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 8, 8a-オクタヒ  
ドロイソキノリン-2-イル、トランス-1, 2, 3,  
4, 4a, 5, 6, 8a-オクタヒドロイソキノリン-  
50 2-イル、シス-デカヒドロイソキノリン-2-イル、

トランス-デカヒドロイソキノリン-2-イル、1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 8a-オクタヒドロキノリン-1-イル、1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-オクタヒドロキノリン-1-イル等があげられる。

【0014】R<sup>1</sup>において、環内に1~2個の不飽和結合を有することもある3環性複環状アミノ基とは、1~2個の不飽和結合も有することもある5~7員環の環状炭化水素基と5~6員環の環状アミノ基が縮合し、その環状炭化水素基に炭素数1~2個のアルキレンまたは酸素原子が架橋してなる複環状のアミノ基を意味し、たとえば、エンド-4-アザートリシクロ[5, 2, 1, 0<sup>4, 0</sup>]デカ-4-イル、シス-4-アザートリシクロ[5, 2, 2, 0<sup>4, 0</sup>]ウンデカ-4-イル、エンド-4-アザートリシクロ[5, 2, 2, 0<sup>4, 0</sup>]ウンデカ-8-エン-4-イルなどがあげられる。R<sup>1</sup>において、スピロ環式アミノ基とは、5~7員環の環状アミノ基に5~7員環のシクロアルキル環または酸素原子が1~2個介在する5~7員環の脂環式複素環がスピロ結合してなるスピロ環式のアミノ基を意味し、たとえば、2-アザスピロ[4, 4]ノナ-2-イル、2-アザスピロ[4, 5]デカ-2-イル、3-アザスピロ[5, 5]ウンデカ-3-イル、3-アザスピロ[5, 6]ドデカ-3-イル、7-アザスピロ[4, 5]デカ-7-イル、8-アザスピロ[4, 5]デカ-8-イル、8-アザ-1-オキサスピロ[4, 5]デカ-8-イル、8-アザ-2-オキサスピロ[4, 5]デカ-8-イル、9-アザ-1-オキサスピロ[5, 5]ウンデカ-9-イル、9-アザ-3-オキサスピロ[5, 5]ウンデカ-9-イル、8-アザ-1-4-ジオキサスピロ[4, 5]デカ-8-イル、9-アザ-1-3-ジオキサスピロ[5, 5]ウンデカ-9-イル、9-アザ-1-5-ジオキサスピロ[5, 5]ウンデカ-9-イルなどを挙げることができる。

【0015】Zにおいて、1~6個の不飽和結合を有してもよい炭素数6~20の炭化水素とは、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、1, 5-ヘキサジエニル、1-ノネニルなどが挙げられる。R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>において、ハロゲンとは塩素、臭素、フッ素、ヨウ素を示す。R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>において、ハロアルキルとは、ハロゲンが置換した炭素数1~5のアルキルを示し、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、クロロメチル、トリクロロメチルなどが挙げられる。

【0016】「少なくとも1つの置換基を有する」または「少なくとも1つの置換基を有してもよい」における置換基の具体例としては、上述と同定義の炭素数1~5のアルキル基、炭素数3~7のシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アラルキル基、隣接する窒素原子と互いに結合して形成されるヘテロ環に加えて、炭素数1~5のアルコキシ基(メトキシ、エトキシ、ブ-

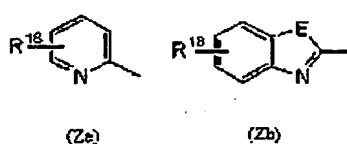
ロキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3級ブトキシ、ベンチルオキシ、イソベンチルオキシなどの直鎖または分枝鎖状のアルコキシを示し、メトキシ、エトキシが好ましく、特にメトキシが好ましい。）、ハロゲン原子(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)；水酸基；ニトロ基；シアノ基；アシル基(ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、インプロピリル基、ベンジル基、ナフトイル基、トリオイル基等)；メルカブト基；アルキルチオ基(メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基等)；アルキルスルホニル基(メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基等)；アミノ基；アルキルアミノ基(メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、インプロピルアミノ基等)；ジアルキルアミノ基(ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、メチルエチルアミノ基等)；カルバモイル基；アルキルエステル基(メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、インプロポキシカルボニル基、第3級ブトキシカルボニル基など)；アミド基；スルホンアミド基；ハロアルキル基(トリフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基など)が挙げられる。

【0017】一般式(1)において、好ましい範囲は次の通りである。R<sup>1</sup>としては、水素が好ましい。R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>としては、水素または互いに結合して二重結合を形成することが好ましい。R<sup>4</sup>において好ましいものは水素、メチルまたはエチル基である。R<sup>5</sup>における置換基として好ましいものは、4-インプロピルビペリジン-1-イル、4-第3級ブチルビペリジン-1-イル等の4-アルキル置換ビペリジン、シス-ヘキサヒドロインドリン-2-イル、エンド-4-アザートリシクロ[5, 2, 1, 0<sup>4, 0</sup>]デカ-4-イル、シス-4-アザートリシクロ[5, 2, 2, 0<sup>4, 0</sup>]ウンデカ-4-イル、エンド-4-アザートリシクロ[5, 2, 2, 0<sup>4, 0</sup>]ウンデカ-8-エン-4-イル、8-アザスピロ[5, 5]ウンデカ-8-イルである。Aは-CH<sub>2</sub>-が好ましい。A<sup>1</sup>としてはベンゼン、ナフタレン、またはビリジンが好ましく、特にベンゼンがよい。

【0018】Xとしては結合、酸素、-SO<sub>2</sub>- (式中、R<sup>15</sup>は0~2を表す)、-CON(R<sup>11</sup>)- (式中、R<sup>11</sup>は水素、炭素数1~5のアルキル基またはアリール基を表す)または-N(R<sup>11</sup>)CO- (式中、R<sup>11</sup>は水素、炭素数1~5のアルキル基またはアリール基を表す)が好ましく、特に結合または酸素原子が好ましい。nとしては、1~3が好ましい。Yとしては結合、酸素、-N(R<sup>11</sup>)- (式中、R<sup>11</sup>は水素、炭素数1~5のアルキル基またはアリール基を表す)、-CON(R<sup>11</sup>)- (式中、R<sup>11</sup>は水素、炭素数1~5のアルキル基またはアリール基を表す)または-N(R<sup>11</sup>)CO- (式中、R<sup>11</sup>は水素、炭素数1~5のアルキル基または

11

アリール基を表す)が好ましく、特に、結合、酸素原子、-N(Me)-、-CON(Me)-が好ましい。2における好適な置換基は、1~6個の不飽和結合を有してもよい炭素数6~20の炭化水素基(特にヘプチル基、オクチル基、ノニル基: 1, 5-ヘキサジェニル  $\ast$

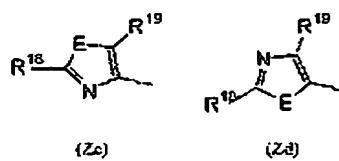


〔0020〕(式中、EはO、SまたはNを表す。R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>は同一または異なって水素、ハロゲン、炭素数1～5のアルキル基、ハロアルキル基、置換されてもよい炭素数3～7のシクロアルキル基、フェニル基、ピリジル基、チエニル基、モルホリニル、ビペリジニルまたはビペラジニルを表す。)から選ばれる含窒素複素環基が好ましい。一般式(1)の化合物の医薬上許容される塩としては、すべての塩を含むが、好ましくは塩酸、硫酸、硝酸、磷酸、臭化水素酸などの無機酸との塩、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、マレイン酸、フマル酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、バモ酸などの有機酸との塩、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム等のアルカリ金属との塩、ビペリジン、ピロリジン、ビペラジン、モルホリン、グアニジン、ジシクロヘキシルアミン、ベンザチン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチジンシアミン、メグルミン、プロカイン等の有機塩基との塩、アスパラギン酸、グルタミン酸、リジン、アルギニン等のアミノ酸との塩が挙げられる。本発明において、前記一般式(1)の化合物が又はその塩の溶媒和物(たとえば水和物)、生体内において代謝されて前記一般式

\*基、1-ノネニル基など)、置換されてもよいアリール基(特にフェニル)、もしくは式

[0019]

[化6]



※ (I) の化合物のカルボン酸化合物または塩に変換されるプロドラッグ、または前記一般式 (I) の化合物の活性代謝物も全て含むものである。さらに本発明の化合物において、その分子内に不斉を有する場合、光学的に純粋な対掌体、シアステレオマーあるいはこれらの混合物のいずれの形態も包含する。

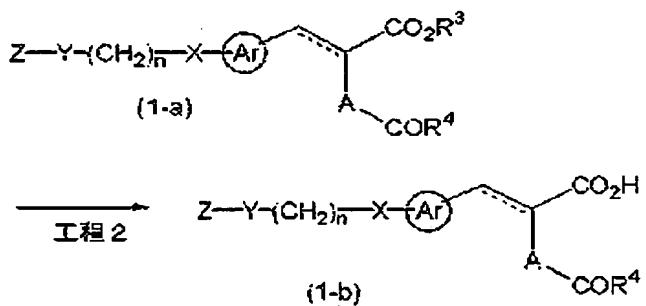
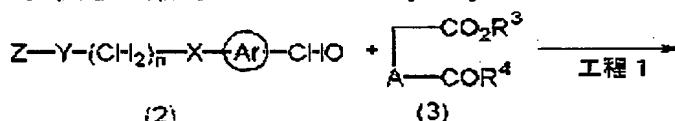
【0021】本発明の化合物(1)は、たとえば下記の方法によって合成することができるが、その製造方法はこれに限られるものではない。

၁၈၅

たとえば、J. Med. Chem. 37, 3977 (1994), Chem. Pharm. Bull. 39 (6), 1440 (1991), WO95/18128号公報等に記載の方法に準じて合成される一般式(2)で表されるアルデヒド(式中、各記号は前記と同義である。)と一般式(3)で表されるエステル(式中、各記号は前記と同義である。)を塩基の存在下にて縮合させることで、一般式(1-a)で表されるエステル化合物を得ることができる(工程1)。さらに本化合物を加水分解してカルボン酸体(1-b)へと変換することができる(工程2)。

[0022]

【化?】



【0023】工程1は、通常塩基(ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウム第3級ブトキシド)

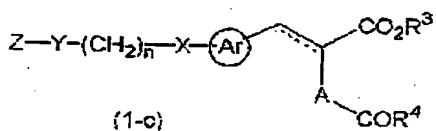
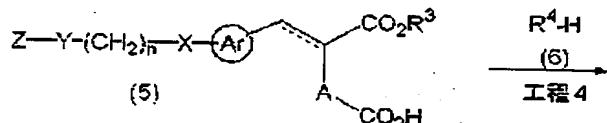
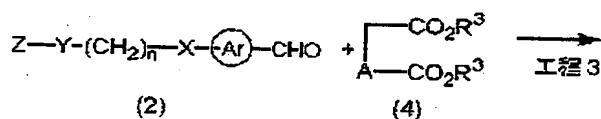
等の金属アルコキシド、トリエチルアミン、ビペリシン、ピロリシン、N-メチルモルホリン、ビリシン、ジメチルアニリン、ビペリジニウムアセテート、エチレンジアンモニウムジアセテートなどの有機塩基、あるいは炭酸水素アルカリ、炭酸アルカリ、水酸化アルカリなどの無機塩基)の存在下、不活性溶媒中、好ましくは-20℃から溶媒の適流温度にて行われる。通常これらの反応は24時間以内に終了する。用いる不活性溶媒としては、メタノール、エタノール、イソブロパノール、第3級ブタノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミドなどのアミド類、アセトニトリル、ジメチルスルホキシドおよびこれらの混合溶媒が挙げられ、反応に応じて適宜選択することができる。また、必要に応じて生成する水を系外に除去しながら行うことにより、その反応が加速されることもある。工程2は、有機合成化学的に公知のエステルのアルカリ加水分解反応を適用することができる。本反応は、通常塩基(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの無機塩\*

## 方法2

一般式(1)の化合物中、Aが-C(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)-の場合、一般式(2)で表されるアルデヒドと一般式(4)で表されるこはく酸ジエステル(式中、各記号は前記と同様である)を塩基の存在下にて縮合させ(工程3)、一般式(5)で表されるカルボン酸化合物とした後、一般式(6)で表されるアミノ化合物と縮合させて(工程4)、一般式(1-c)で表される化合物を得ることができる。さらに本化合物を加水分解してカルボン酸体へと変換することができる。

## 【0024】

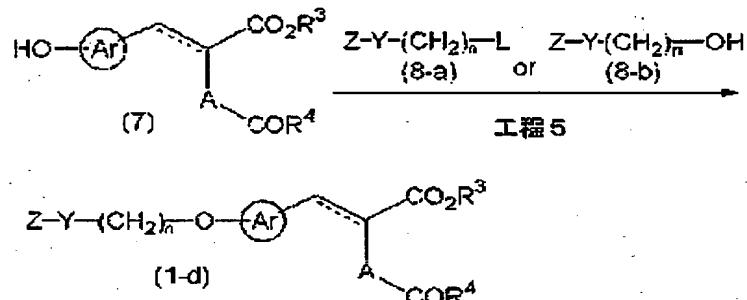
## 【化8】



【0025】工程3は、工程1と同じ方法にて行われる。工程4は公知のアミド化法あるいはペプチド合成法などが適用できる。たとえば、カルボシイミド類(N、N-ジシシクロヘキシルカルボシイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボシイミドなど)、ジフェニルホスホリルアシド、カルボニルジミダゾール、1-ベンゾトリアゾリルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェート(Bop試薬)、2-クロロ-N-メチルビリジニウムヨーダイド-トリプチルアミン系(向山法)などの縮合剤の存在下、不活性溶媒中あるいは無溶媒で、好まし

くは-20℃から80℃にて行われる。通常これらの反応は24時間以内に終了する。また、カルボン酸を別の反応性誘導体に変換することによっても合成することができる。カルボン酸の反応性誘導体が酸ハライド(酸クロリド、酸プロミドなど)あるいは酸無水物(対称酸無水物、低級アルキル炭酸混合酸無水物、アルキルリン酸混合酸無水物など)の場合、その反応は通常、不活性溶媒中あるいは無溶媒で、好ましくはトリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ビリシン、ジメチルアニリンなどの有機塩基あるいは、炭酸水素アルカリ、炭酸アルカリ、水酸化アルカリなどの無機塩基の脱酸剤の存在下

に、-20°Cから80°Cにて行われる。さらに、反応性誘導体として、いわゆる活性エステル（4-ニトロフェニルエステル、4-クロロベンジルエステル、4-クロロフェニルエステル、コハク酸イミドエステル、ベンゾトリアゾールエステル、4-ジメチルスルホニウムフェニルエステルなど）を用いる場合、反応は通常、不活性溶媒中あるいは無溶媒で-20°Cから溶媒の還流温度にて行われる。以上に述べたアミド化反応に用いられる不活性溶媒としては、ヘキサン、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタンなどのハログン化炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、酢酸エステルなどのエステル類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコールなどのアルコール類、ジメチルホルムアミド、ジメチ



【0027】化合物(8-a)との反応は、反応を阻害しない溶媒中、好ましくはトリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、ジメチルアニリンなどの有機塩基あるいは、炭酸水素アルカリ、炭酸アルカリ、水酸化アルカリなどの無機塩基の脱酸剤の存在下-20°Cから溶媒の還流温度にて行われる。溶媒として、ヘキサン、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、酢酸エステルなどのエステル類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、メタノール、エタノール、イソブロピルアルコールなどのアルコール類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミドなどのアミド類、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、水およびこれらの混合溶媒などがあげられ、反応に応じて適宜選択することができる。化合物(8-b)との反応は、トリフェニルホスフィンとアゾジカルボン酸ジエチルエ

\* チルアセタミドなどのアミド類、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、水およびこれらの混合溶媒などがあげられ、反応に応じて適宜選択することができる。

### 方法 3

一般式 (1) の化合物中、Xが酸素原子を表す場合、一般式 (7) で表される化合物 (式中、各記号は前記と同義である。) を一般式 (8-a) で表される化合物 (式中、しばはハロゲン、メタンスルホニルオキシ、バラトルエンスルホニルオキシ等の脱離基を表す。) もしくは一般式 (8-b) で表されるアルコール体と反応させることにより一般式 (1-d) で表される化合物とすることができます。さらに本化合物を加水分解してカルボン酸体へと変換することができる。

[0026]

[化9]

工程5

ステルまたはアゾシカルボン酸シイソプロピルエステルの存在下、反応を阻害しない溶媒中、冷却下ないし室温にて行われる。この場合の溶媒としてはヘキサン、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類が用いられる。

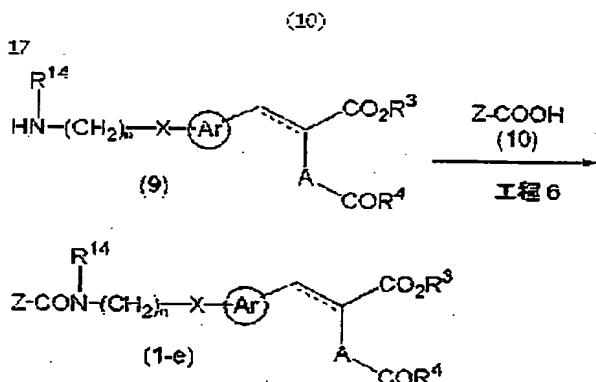
#### 方法 4

一般式(1)の化合物中、Yが $-\text{CON}(\text{R}^{11})-$ を表す場合、一般式(9)で表されるアミノ化合物(式中、各記号は前記と同義である。)と一般式(10)で表されるカルボン酸またはその反応性誘導体を工程4と同じ条件にてアミド化反応に付すことによって合成することができる。さらに本化合物を加水分解してカルボン酸体へと変換することができる。

40 へと変換することができます。

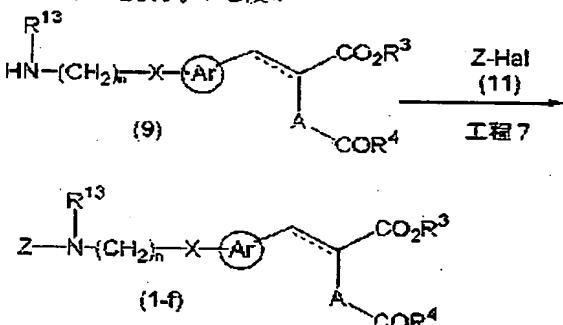
[0028]

[付10]



## 【0029】方法5

一般式(1)の化合物中、Yが-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>で、Zがアリールまたはヘテロアリール基を表す場合、一般式(9)で表される化合物(式中、各記号は前記と同義である。)を一般式(11)のハロゲン置換(ヘテロ)アリール化合物(式中、H a 1はハロゲンを表す。)と反応



【0031】本反応は、無溶媒ないし反応を阻害しない溶媒の存在下、好ましくはトリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、ジメチルアニリンなどの有機塩基あるいは、炭酸水素アルカリ、炭酸アルカリ、水酸化アルカリなどの無機塩基の脱酸剤の存在下室温から200°Cにて行われる。溶媒として、ヘキサン、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコールなどのアルコール類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミドなどのアミド類、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、水およびこれらの混合溶媒などが用いられ、反応に応じて適宜選択することができる。

## 【0032】方法6

方法1から方法6にて合成される化合物に関して、置換基R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が水素である化合物は、一般式(1-a)、(1-b)、(1-c)、(1-d)、(1-e)、(1-f)、および(5)で表される化合物の二重結合を還元することによって合成することができる。本還元反応は、パラジウム炭素、パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等の還元触媒の存在下に、常圧ない

\*応させることにより合成することができる。さらに本化合物を加水分解してカルボン酸体へと変換することができる。

## 【0030】

## 【化11】

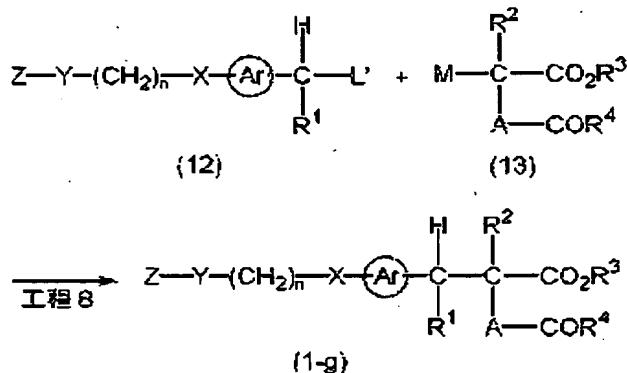
し加圧下にて行われる。用いる溶媒としては酢酸、亜硫酸等の酸類、メタノール、エタノール、イソプロパノール、第3級ブタノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミドなどのアミド類、アセトニトリル、ジメチルスルホキシドおよびこれらの混合溶媒が挙げられ、反応に応じて適宜選択することができる。

## 方法7

一般式(1)で表される化合物中、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が互いに結合を形成しない場合、一般式(12)で表される化合物(式中、L<sup>1</sup>はハロゲン、メタンスルホニルオキシ、パラトルエンスルホニルオキシ等の酸基を表し、他記号は前記と同義である。)を一般式(13)で表される金属塩(式中、Mはリチウム、ナトリウム、マグネシウム、カリウム等の金属を表し、他記号は前記と同義である。)と反応させることによっても合成することができる。本反応は、通常-80°C~室温の範囲にて、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサンなどの溶媒中で行われ、これらの反応は24時間以内に終了する。さらに本化合物を加水分解してカルボン酸体へと変換することができる。

## 【0033】

【化12】



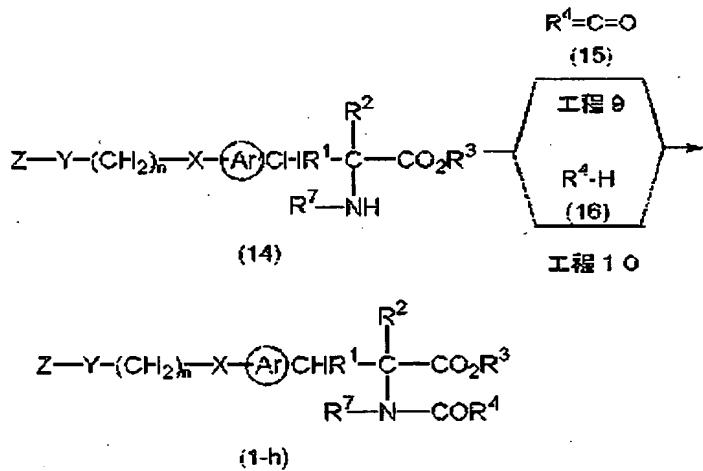
## 【0034】方法8

一般式(1)で表される化合物中、Aが-N(R')<sub>2</sub>の場合、一般式(14)で表される化合物を一般式(15)のイソシアネートと反応させるか(工程9)、または一般式(16)により表されるアミノ化合物にホスゲン類〔トリクロロメチルクロロホルムート、ビス(トリクロロメチル)カルボナートなど〕またはカルボニルジイミダゾールを作用させ、次いで一般式(14)のアミノ化合物またはその酸付加塩と反応に付すことにより合成される(工程10)。反応は、必要に応じて脱酸剤(トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ビリジン、ジメチルアニリンなどの有機塩基あるいは、炭酸水素アルカリ、炭酸アルカリ、水酸化アルカリなどの無機塩基)の存在下に、無溶媒ないし不活性溶媒中、好まし

\*くは-20°Cから80°Cにて行われる。通常これらの反応は24時間以内に終了する。用いる不活性溶媒としては、ヘキサン、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテルなどのエーテル類、酢酸エステルなどのエステル類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミドなどのアミド類、アセトニトリル、ジメチルスルホキシドおよびこれらの混合溶媒などが挙げられ、反応に応じて適宜選択することができる。

## 【0035】

【化13】



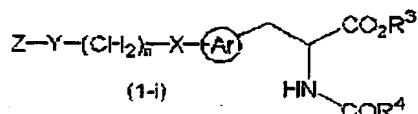
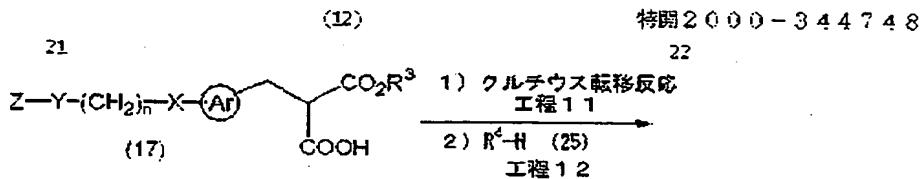
## 【0036】方法9

一般式(1)で表される化合物中、Aが-NH-でかつ、R<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>が互いに結合を形成しない場合は、文献(J. Med. Chem., 41, 1297(1998))記載の方法に準じて合成される一般式(17)のマロン酸エステル体を、クルチウス転移反応でイソシアネート体へと変換させ、この

ものを単離することなく一般式(25)で表されるアミノ体と反応させることによって一般式(1-h)の化合物へと導くことができる。

## 【0037】

【化14】



【0038】工程 1.1 は、化合物 (17) を反応を阻害しない溶媒中、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、ジメチルアニリンなどの有機塩基存在下、-20°Cから溶媒の通常温度にてジフェニル磷酸アシドを作用させることにより行うか、化合物 (17) のカルボン酸ハライドもしくは混合酸無水物を、ナトリウムアシドと作用させ、カルボン酸アシドと変換した後に、加熱することにより行われる。工程 1.2 は、冷却下ないし溶媒の通常温度で化合物 (25) を作用させることに行なうことができる。溶媒として、ヘキサン、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタンなどのハログン化炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミドなどのアミド類、アセトニトリル、ジメチルスルホキシドおよび\*

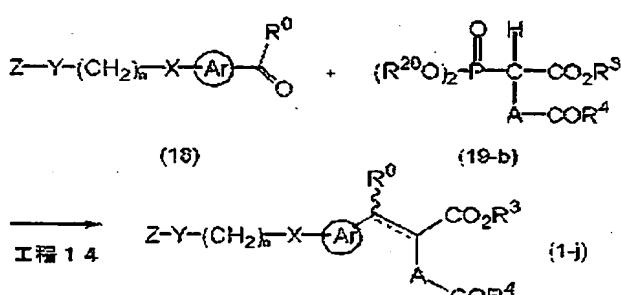
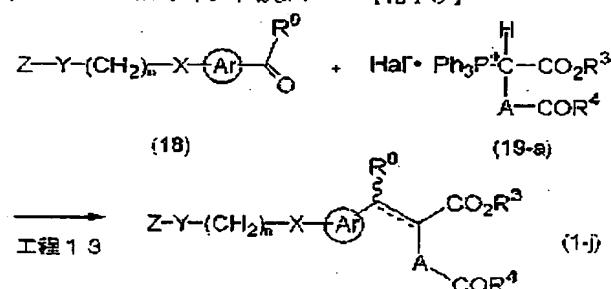
\* びこれらの混合溶媒などがあげられ、反応に応じて適宜選択することができる。

方法 1.0

本発明の化合物 (1) は、さらに一般式 (18) で表されるアルデヒドまたはケトンを一般式 (19-a) (式中、Ha 1 は塩素、臭素またはヨウ素などのハロゲンを表し、他の記号は前記と同義である。) で表されるウィッティヒ (Wittig) 試薬もしくは一般式 (19-b) (式中、R20 は炭素数 1~5 のアルキル基を表し、他の記号は前記と同義である。) で表されるオーナー-エモンズ (Hornor-Emmmons) 試薬と結合することによって一般式 (1-i) で表される化合物へと導くことができる。

【0039】

【化 1.5】



【0040】工程 1.3 および工程 1.4 は、化合物 (1)

中、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、カリウム第3級ブトキシド、炭酸カリウム、ブチルリチウムなどの塩基存在下、-78°Cから溶媒の通常

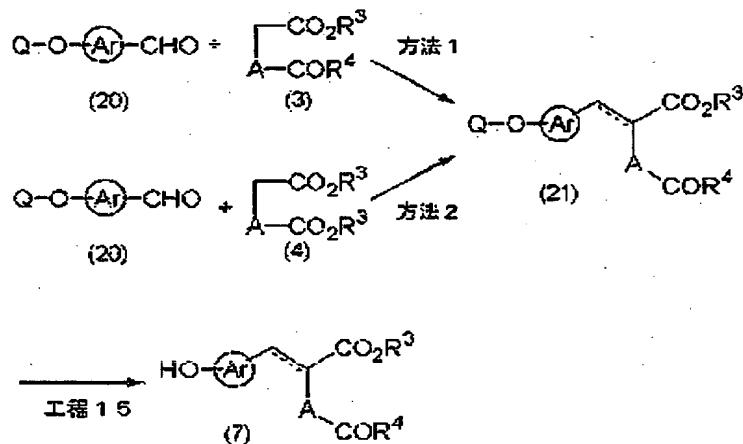
温度にて行われる。溶媒として、ヘキサン、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミドなどのアミド類、アセトニトリル、ジメチルスルホキシドおよびこれらの混合溶媒などがあげられ、反応に応じて適宜選択することができる。さらに、方法6と同じ還元反応に付することによりR<sup>1</sup>およびR<sup>4</sup>が水素の化合物へと導くことができる。

## 原料化合物の合成法1

方法3にて用いられる一般式(7)の化合物は、一般式

(20)のアルデヒド(式中、Qは水素または水酸基の

保護基を表し、他記号は前記と同義である。)と一般式\*



## 【0042】原料化合物の合成法2

方法4にて用いられる一般式(9)の化合物は、一般式(22)で表されるアミノ基が保護されたアルデヒド(式中、Q'はアミノ基の保護基を表し、他記号は前記と同義である。)と一般式(3)の化合物を方法1に進するか、一般式(22)の化合物と一般式(4)のジエステルを方法2に進じることによって合成される一般式(23-a)の化合物のアミノ保護基を除去することによって得ることができる。アミノ保護基としては第3級ブチルオキシカルボニル基、フタロイル基、(置換)ベンゾイル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、ベ

\* (3)の化合物を方法1に進じて反応するか、一般式(20)の化合物を一般式(4)のジエステルと方法2に進じて反応することにより、化合物(21)を得た後、保護基を除去して得ることができる。本反応の場合、必ずしもその水酸基を保護する必要はないが、必要に応じてベンジル基、第3級ブチル基、メトキシメチル基等の保護基を用い、煮法(たとえば、塩酸、トリフルオロオロ酢酸などの酸処理、金属触媒(パラジウム、ラネニッケルなど)を用いた水素化分解など)により容易に脱保護できる。

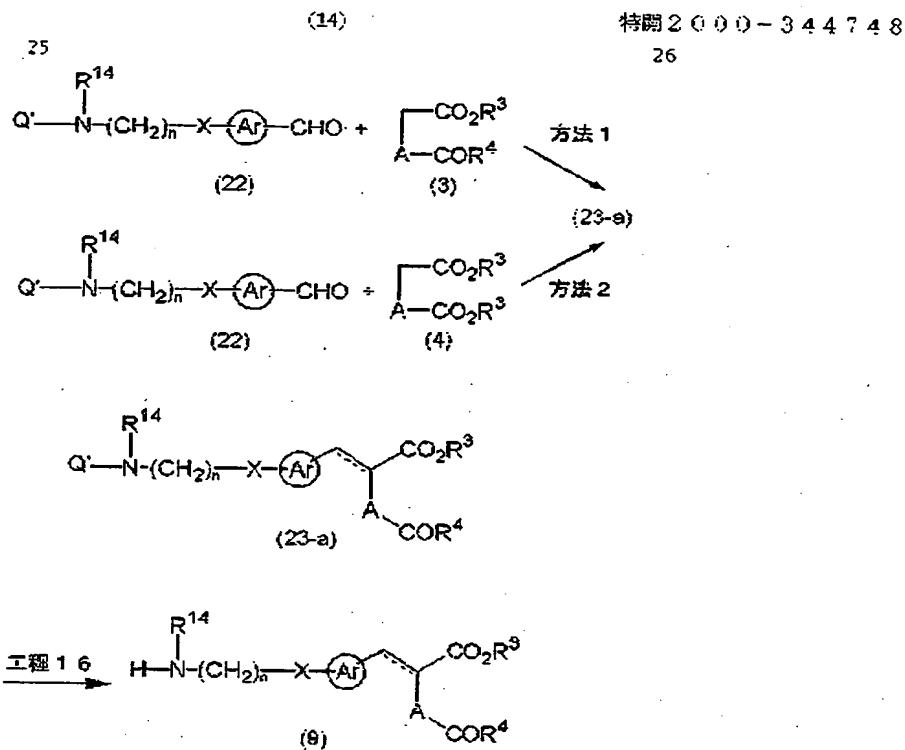
【0041】

【化16】

ンジルオキシカルボニル基などの有機化学上よく用いられる保護基を示す。脱保護基は酸(フッ化水素酸、メタニスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸、キ酸など)による脱保護、アルカリ金属水酸化物(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウムなど)やヒドラジンおよびその水和物などの塩基を用いる脱保護、金属触媒(パラジウム、ラネニッケルなど)を用いた水素化分解などにより容易に行うことができる。

【0043】

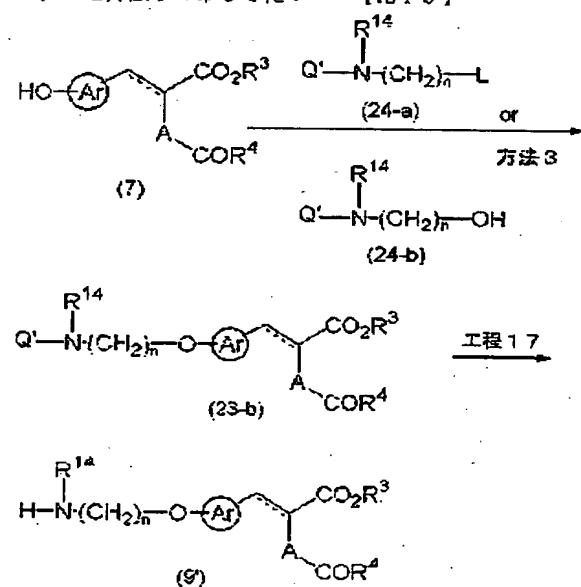
【化17】



【0044】さらに、原料化合物(9)中、Xが酸素の化合物は、一般式(7)の化合物と、一般式(24-a)もしくは一般式(24-b)で表される化合物(式中、各記号は前記と同様である。)を方法3に従じて化

\*台物(23-b)とし、アミノ保護基を除去することによっても台成できる。

〔0045〕  
〔化〕81



〔0046〕このようにして得られる一般式(I)の化合物は常法により塩酸、硫酸、硝酸、焼酸、臭化水素酸などの無機酸との塩、酢酸、プロピオン酸、ヨハク酸、

グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、マレイン酸、フマル酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、バ

モ酸などの有機酸との塩、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム等のアルカリ金属との塩、ビペリジン、ピロリシン、ピペラジン、ソルホリン、グアニジン、ジシクロヘキシルアミン、ベンザン、クロロプロロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチジンジアミン、メグルミン、プロカイン等の有機塩基との塩、アスパラギン酸、グルタミン酸、リジン、アルギニン等のアミノ酸と処理することによりそれらの塩とすることができます。本発明化合物中、分子内に不斉中心を有する場合には、通常、ラセミ体として得られる。ラセミ体は光学的に活性な組体を有するカラムを用いたクロマトグラフィーなどの方法により光学異性体に分割することができる。そのような光学異性体は光学活性な原料化合物を使用することによっても製造することができる。また、本発明の一般式(I)の化合物が光学活性なカルボン酸化合物の場合、光学活性な塩基を用いる分別結晶または光学活性なアルコールやアミノ化合物と共有結合によるジアステレオマーとしてクロマトグラフィーや結晶化によって精製できる。

【0047】本発明の一様式(1)の化合物はインスリンの分泌促進作用およびインスリン抵抗性改善作用を有し、すぐれた血管低下作用および脂質低下作用を示すことから糖尿病および高脂血症の予防または治療薬として有用であるばかりでなく、糖尿病合併症(網膜症、腎症、白内障、冠動脈疾患など)や動脈硬化症の予防または治療薬としても有用である。さらには、リウマチなどの自己免疫疾患や癌などの予防または治療薬としても有用である。本発明の医薬を製するにあたって、一般式(I)の化合物は治療上有効な量が含有されているのが好ましく、通常0.1~500mg程度でよい。当該医薬はこれら有効成分の他に、医薬上許容されうる組体、賦形剤、希釈剤、溶解補助剤、崩壊剤、結合剤などと複合して錠剤、散剤、カプセル剤、注射剤、坐剤、点滴剤などとすることにより経口的または非経口的に安全に患者に投与することができる。投与量は、通常1日当たり成人に対し、経口投与で0.5~1000mg、静脈投与で0.1~500mg程度である。

【0048】

【実施例】以下、原料製造例、実施例、製剤処方例、実験例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0049】原料製造例1

2-(5-エチル-2-ビリジル)エタノール18.2gおよび2-トルエンスルホニルクロリド25.1gをジクロロメタン0.5Lに溶解し、トリエチルアミン3gを

元素分析値: C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	68.60	7.70	9.24
計算値	68.85	7.78	9.26

【0051】実施例2

\*3. 6mLを加え8時間室温にて放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をアセトニトリル0.5Lに溶解し、N-第3級ブトキシカルボニル-DL-チロシンメチルエステル23.7gおよび炭酸カリウム27.7gを加え、一夜還流した。反応液を濃縮後、水と酢酸エチルに分配し、有機層を5%クエン酸水溶液および氷和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=1:1~0:1)で精製し2-(第3級ブトキシカルボニルアミノ)-3-[4-[2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸メチルエステル20.6gを油状物として得た。得られた化合物20.6gをジオキサン20mLに溶解し、4N塩酸-ジオキサン溶液240mLを加えて、室温にて5時間放置した。反応液を濃縮後、エーテルを加えて良く振り混ぜ、溶媒を留去した。この操作を3回繰り返し2-アミノ-3-[4-[2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸メチルエステル塩酸塩19.2gを得た。

【0050】実施例1

2-アミノ-3-[4-[2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸メチルエステル2.46gおよびトリエチルアミン1.05mLをテトラヒドロフラン(THF)30mLに溶解し、シクロヘキシルイソシアナート0.96mLを室温にて加え、一夜放置した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム:メタノール=1:0:1)で精製し2-(3-シクロヘキシルウレイド)-3-[4-[2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸メチルエステル2.37gを得た。融点120~122°C。

270MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
0.97-1.38(11H, m), 1.55-1.83(4H, m), 2.62(2H, q, J=7.3Hz), 2.94-3.07(2H, m), 3.20(2H, t, J=6.6Hz), 3.38-3.50(1H, m), 3.69(3H, s), 4.30(2H, t, J=6.6Hz), 6.78(2H, d, J=1.1Hz), 6.99(2H, d, J=11.9Hz), 7.17(1H, d, J=7.9Hz), 7.45(1H, dd, J=2.0, 7.9Hz), 8.37(1H, d, J=2.0Hz)。質量分析値(m/z)453(M<sup>+</sup>)。

	H (%)	N (%)
実測値	7.70	9.24
計算値	7.78	9.26

50 2-アミノ-3-[4-[2-(5-エチル-2-ビリ



31

酸エチルから結晶化し2-(4-第3級ブチルビペリジン-1-イルカルボニルアミノ)-3-[4-[2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸1.60gを得た。融点152~153°C。270MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm) 0.85 (9H, s), 1.09-1.16 (3H, m), 1.24 (3H, t, J=7.3Hz), 1.63-1.66 (2H, m), 2.61-2.69 (4H, m), 3.10-3.20 (2H, m), 3.25\* 元素分析値: C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	69.61	8.06	8.66
計算値	69.83	8.16	8.72

## 【0053】実施例4

2-アミノ-3-[4-[2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸メチルエステル1.5gおよびトリエチルアミン0.64mLをTHF 20mLに溶解し、CDI 0.74gを氷冷下にて加え、0.5時間攪拌した。続いて4-イソプロピルビペリジン塩酸塩り、7.5gを加え2時間還流した。反応液を濃縮後、水と酢酸エチルに分配し、有機層を5%クエン酸水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム:メタノール=100:1)で精製し3-[4-[2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ]フェニル]-2-(4-イソプロピルビペリジン-1-イルカルボニルアミノ)プロピオン酸メチルエステル1.97gを得た。

270MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm) 0.86 (6H, d, J=6.6Hz), 1.12-1.28 (6H, m), 1.40-1.50 (1H, m), 1.62-1.68 (4H, m), 2.59-2.75 (4H, m), 3.04 (2H, d, J=5.9Hz), 3.22 (2H, d, J=6.6Hz), 3.70 (3H, s), 3.84-3.97 (2H, m), 4.31 (2H, t, J=6.6Hz), 4.72-4.77 (1H, m), 4.82 (1H, d, J=7.3Hz), 6.80-6.87 (2H, m), 6.97-7.00 (2H, m), 7.18 (1H, d, J=7.9Hz), 7.45 (1H, d, J=2.0, \*40 元素分析値: C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	68.92	7.81	8.88
計算値	69.35	7.98	8.99

## 【0054】実施例5

文献 (J. Med. Chem. Vol. 41, 1927 (1998)) に記載の方法にて合成される2-(メトキシカルボニル)-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸2.05g、ジフェニルリン酸

\* (2H, t, J=6.6Hz), 3.89-4.02 (2H, m), 4.21 (2H, t, J=6.6Hz), 4.66-4.72 (1H, m), 5.15 (1H, d, J=6.6Hz), 6.77 (2H, t, J=8.6Hz), 7.11 (2H, t, J=8.6Hz), 7.28 (1H, d, J=7.9Hz), 7.57 (1H, dd, J=2.0, 7.9Hz), 8.39 (1H, d, J=2.0Hz), 9.94 (1H, br s)。 元素分析値: C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	69.61	8.06	8.66
計算値	69.83	8.16	8.72

\*7.9Hz), 8.39 (1H, d, J=2.0Hz)。質量分析値 (m/z) 481 (M<sup>+</sup>)。

得られたエステル化合物1.39gをメタノール40mLに溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液5mLを加えて、3時間放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸を加えて酸性とした。析出する油状物をクロロホルムで抽出し、水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をヘキサン-酢酸エチルから結晶化し3-[4-[2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ]フェニル]-2-(4-イソプロピルビペリジン-1-イルカルボニルアミノ)プロピオン酸1.1gを得た。融点113~115°C。

270MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm) 0.86 (6H, d, J=7.3Hz), 1.12-1.27 (6H, m), 1.40-1.47 (1H, m), 1.55-1.64 (2H, m), 2.61-2.75 (4H, m), 3.10-3.20 (2H, m), 3.25 (2H, d, J=6.0Hz), 3.86-3.98 (2H, m), 4.21 (2H, t, J=6.6Hz), 4.66-4.72 (1H, m), 5.15 (1H, d, J=6.6Hz), 6.77 (2H, d, J=8.6Hz), 7.11 (2H, d, J=8.6Hz), 7.28 (1H, d, J=7.9Hz), 7.57 (1H, dd, J=2.0, 7.9Hz), 8.39 (1H, d, J=2.0Hz), 9.48 (1H, br s)。

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	68.92	7.81	8.88
計算値	69.35	7.98	8.99

アシド1.38g、およびトリエチルアミン1.4mLをベンゼン30mLに溶解し、1時間還流した。反応液を室温まで戻し、シス-ヘキサヒドロインソインドリン塩酸塩り、81gを加え、3時間還流した。反応液を酢酸エチルで希釈し、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し



## 【0056】実施例7

3-[4-[2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ]フェニル]-2-(メトキシカルボニル)プロピオニ酸3.9g、ジフェニルリン酸アジド3.03g、およびトリエチルアミン3.1mLをベンゼン60mLに溶解し、1時間還流した。反応液を室温まで戻し、N-メチルシクロヘキシルアミン1.65gを加え、2時間還流した。酢酸エチルで希釈し、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。滤媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム:メタノール=100:1)で精製し3-[4-[2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ]フェニル]-2-(3-メチル-3-シクロヘキシルウレトイド)プロピオニ酸メチルエステル2.76gを得た。

270MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)

1.22-1.35 (7H, m), 1.55-1.82 (6H, m), 2.58-2.66 (5H, m), 3.04-3.06 (2H, m), 3.22 (2H, t, J=6.6Hz), 3.71 (3H, s), 3.77-3.98 (1H, m), 4.31 (2H, t, J=6.6Hz), 4.70-4.76 (2H, m), 6.79-6.85 (2H, m), 6.97-7.02 (2H, m), 7.18 (1H, d, J=7.9Hz), 7.45 (1H, dd, J=2.0, 7.9Hz), 8.39 (1H, d, J=2.0Hz)。質量分析値(m/z) 467 (M<sup>+</sup>)。

得られたエステル化合物2.76gをメタノール100mLに溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液8.9mLを加えて、3時間放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸を加えて酸性とした。析出する油状物をクロロホルムで抽出し、水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。滤媒を留去し、3-[4-[2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ]フェニル]-2-(3-メチル-3-シクロヘキシルウレトイド)-プロピオニ酸1.9gを無色アモルファスとして得た。

270MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)

1.21-1.38 (8H, m), 1.56-1.82 (5H, m), 2.60-2.69 (5H, m), 3.07-3.26 (4H, m), 3.83-3.89 (1H, m), 4.22 (2H, t, J=6.6Hz), 4.63-4.70 (1H, m), 4.97 (1H, d, J=6.6Hz), 6.78 (2H, d, J=8.6Hz), 7.11 (2H, d, J=8.6Hz), 7.27 (1H, d, J=7.9Hz), 7.55 (1H, dd, J=2.0, 7.9Hz), 8.39 (1H, d, J=2.0Hz)。

## 【0057】実施例8

3-[4-[2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキ

シ]フェニル]-2-(メトキシカルボニル)プロピオニ酸3.9g、ジフェニルリン酸アジド3.03g、およびトリエチルアミン3.1mLをベンゼン60mLに溶解し、1時間還流した。反応液を室温まで戻し、ヘキサメチレンイミン1.2mLを加え、2時間還流した。酢酸エチルで希釈し、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。滤媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム:メタノール=100:1)で精製し3-[4-[2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ]フェニル]-2-(ヘキサヒドロアゼビン-1-イルカルボニルアミノ)プロピオニ酸メチルエステル2.15gを得た。

270MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)

1.24 (3H, t, J=7.9Hz), 1.42-1.72 (8H, m), 2.63 (3H, t, J=7.9Hz), 2.95-3.12 (2H, m), 3.21 (2H, t, J=6.6Hz), 3.27-3.42 (4H, m), 3.71 (3H, s), 4.31 (2H, t, J=6.6Hz), 4.70-4.80 (2H, m), 6.82 (2H, d, J=8.6Hz), 7.00 (2H, d, J=8.6Hz), 7.18 (1H, d, J=7.9Hz), 7.45 (1H, dd, J=2.0, 7.9Hz), 8.39 (1H, d, J=2.0Hz)。質量分析値(m/z) 454 (M<sup>+</sup>)。

得られたエステル化合物2.14gをメタノール70mLに溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液7.1mLを加えて、3時間放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸を加えて酸性とした。析出する油状物をクロロホルムで抽出し、有機層を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。滤媒を留去し、3-[4-[2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ]フェニル]-2-(ヘキサヒドロアゼビン-1-イルカルボニルアミノ)プロピオニ酸1.7gを無色アモルファスとして得た。

270MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)

1.24 (3H, t, J=7.9Hz), 1.43-1.72 (8H, m), 2.65 (3H, t, J=7.9Hz), 3.11-3.42 (8H, m), 4.22 (2H, t, J=6.6Hz), 4.67-4.73 (1H, m), 5.02 (1H, d, J=6.6Hz), 6.78 (2H, d, J=8.6Hz), 7.11 (2H, d, J=8.6Hz), 7.55 (1H, d, J=2.0, 7.9Hz), 8.39 (1H, d, J=2.0Hz), 8.48 (1H, brs)。質量分析値(m/z) 439 (M<sup>+</sup>)。

## 【0058】原料製造例2

エタノール1.5Lに金属ナトリウム52.1gを溶解

〔0062〕原封未拆

[0061] 頭髮護理

84

和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、イソプロピルエーテルから結晶化し (E) - 4 - (シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル) - 2 - (4-ヒドロキシベンジリデン) - 4 - オキソブタン酸エチルエステルを 22.6 g 得た。

## 【0063】原料製造例6

エタノール 20.0 mL に金属ナトリウム 4.2 g を溶解した後、こはく酸ジエチル 3.0 mL および 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) エトキシ] ベンズアルデヒド 3.7 g を加え、15 時間還流した。反応液を濃縮後、残渣を希塩酸と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルへキサンから結晶化し、(E) - 3 - エトキシカルボニル - 4 - [4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) エトキシ] フェニル] - 3 - ブテン酸 38.6 g を褐色粉末結晶として得た。

【0064】同様にして、4-ベンジルオキシベンズアルデヒドを用いることにより (E) - 4 - (4-ベンジルオキシフェニル) - 3 - エトキシカルボニル - 3 - ブテン酸を、4 - [2 - (1-インドリル) エトキシ] ベンズアルデヒドを用いることにより (E) - 3 - エトキシカルボニル - 4 - [4 - [2 - (1-インドリル) エトキシ] フェニル] - 3 - ブテン酸を、4 - [2 - (N-メチル - 2 - ピリジルアミノ) エトキシ] ベンズアルデヒドを用いることにより (E) - 3 - エトキシカルボニル - 4 - [4 - [2 - (N-メチル - 2 - ピリジルアミノ) エトキシ] フェニル] - 3 - ブテン酸を、4 - [2 - (N-メチル - 第3級ブトキシカルボニルアミノ) エトキシ] ベンズアルデヒドを用いることにより (E) - 3 - エトキシカルボニル - 4 - [4 - [2 - (N-メチル - 第3級ブトキシカルボニルアミノ) エトキシ] フェニル] - 3 - ブテン酸を、6 - (2-フルオロベンジルオキシ) - 2 - ナフトアルデヒドを用いることにより (E) - 3 - エトキシカルボニル - 4 - [6 - (2-フルオロベンジルオキシ) - 2 - ナフチル] - 3 - ブテン酸を、4 - [3 - (5 - エチル - 2 - ピリジル) プロポキシ] ベンズアルデヒドを用いることにより (E) - 3 - エトキシカルボニル - 4 - [4 - [3 - (5 - エチル - 2 - ピリジル) プロポキシ] フェニル] - 3 - ブテン酸を、4 - [3 - (5 - メチル - 2 - ピリジル) プロポキシ] ベンズアルデヒドを用いることにより (E) - 3 - エトキシカルボニル - 4 - [4 - [3 - (5 - メチル - 2 - ピリジル) プロポキシ] フェニル] - 3 - ブテン酸を、4 - [3 - (2 - ピリジル) プロポキシ] ベンズアルデヒドを用いることにより (E) - 3 - エトキシカルボニル - 4 - [4 - [3 - (2 - ピリジル) プロポキシ] フェニル] - 3 - ブテン酸を、6 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) エトキシ] ピリジン - 3 - カルバルデヒドを用いる

ことにより (E) - 3 - エトキシカルボニル - 4 - [6 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) エトキシ] - 3 - ピリジル] - 3 - ブテン酸を合成した。

## 【0065】実施例9

2 - (5 - エチル - 2 - ピリジル) エタノール 8.46 g および p - トルエンスルホニルクロリド 11.7 g をジクロロメタン 25.0 mL に溶解し、トリエチルアミン 14.3 mL を加え室温にて一夜放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をアセトニトリル 25.0 mL に溶解し、4 - (シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル) - 2 - (4-ヒドロキシフェニル) メチル - 4 - オキソブタン酸エチルエステル 1.6.8 g および炭酸カリウム 1.1.6 g を加え、一夜還流した。反応液を濃縮後、水と酢酸エチルに分配し、有機層を 5% クエン酸水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (展開溶媒: ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 ~ 0 : 1) で精製し 2 - [4 - [2 - (5 - エチル - 2 - ピリジル) エトキシ] フェニル] メチル - 4 - (シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル) - 4 - オキソブタン酸エチルエステル 1.2.8 g を油状物として得た。

270 MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)

1.15 - 1.26 (6H, m), 1.27 - 1.54 (8H, m), 2.15 - 2.30 (2H, m), 2.53 - 2.78 (4H, m), 2.94 (1H, dd, J = 6.6, 13.9 Hz), 3.11 - 3.44 (6H, m), 4.06 - 4.13 (2H, m), 4.31 (2H, t, J = 6.6 Hz), 6.81 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.19 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 2.0, 7.9 Hz), 8.39 (1H, d, J = 2.0 Hz)。

得られたエステル化合物 1.1.3 g をメタノール 30.0 mL に溶解し、2N 水酸化ナトリウム水溶液 3.5 mL を加えて、一夜放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸を加えて酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (展開溶媒: クロロホルム : メタノール = 25 : 1) で精製し 2 - [4 - [2 - (5 - エチル - 2 - ピリジル) エトキシ] フェニル] メチル - 4 - (シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル) - 4 - オキソブタン酸 8.4 g を得た。融点 99 ~ 100 °C。

270 MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)

1.20 - 1.64 (11H, m), 2.07 - 2.28 (2H, m), 2.36 - 2.80 (5H, m), 3.92 - 3.50 (8H, m), 4.28 (2H, t, J = 6.6 Hz), 6.82 (2H, d, J = 8.

41

6 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8, 6 Hz), 7.19 (1H, d, J = 7, 9 Hz), 7.48 (1\*  
 元素分析値: C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O, として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	72.37	7.82	6.01
計算値	72.39	7.81	6.03

## 【0066】原鉱製造例?

3-(4-ベンジルオキシフェニル)プロピオン酸20gをTHF 300mLに溶解し、トリエチルアミン23mLを加え、-20°CにてビパロイルクロリF9.1mLのTHF溶液(50mL)を滴下した。同温度にて1時間攪拌した後、塩化リチウム3.0gおよび(R)-4-ベンジル-2-オキサゾリジノン11.5gを加え、室温まで徐々に昇温した。同温度で3時間攪拌した後、反応液を水に注ぎ、析出した結晶を濾取し(R)-4-ベンジル-3-[3-(4-ベンジルオキシフェニル)プロパノイル]-2-オキサゾリジノン21gを白色粉末結晶として得た。ジソブロピルアミン8.0mLおよびTHF 250mLの混合溶媒に、-78°Cにてブチルリチウムのヘキサン溶液(15%)32mLを加えた。同温度にて1時間攪拌した後、(R)-4-ベンジル-3-[3-(4-ベンジルオキシフェニル)プロパノイル]-2-オキサゾリジノン21gを加えた。同温度で2時間攪拌した後、プロモ酢酸 第3級ブチルエステル18.8mLを20分間かけて滴下した。3.5時間かけて0°Cまで昇温し、反応液に飽和塩化アンモニア水を加えた。反応液を濃縮後、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、(4R)-ベンジル-3-[3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-オキサゾリジノン]ブタノイル-2-オキサゾリジノン5.0gを得た。(4R)-ベンジル-3-[3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-オキサゾリジノン]ブタノイル-2-オキサゾリジノン1.5gを得た。(4R)-ベンジル-3-[3-(4-ベンジルオキシカルボニルメチル)プロパノイル-2-オキサゾリジノン]ブタノイル-2-オキサゾリジノン1.4gをエタノール100mLおよび酢酸100mLに溶解し、バラジウム-炭素(10%)1.4gの存在下、3気圧の水素雰囲気下にて2.5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残液を濃縮し、残渣にヘキサンを加え、析出した結晶を濾取した。シリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム)で精製し、ヘキサンで再結晶し(4R)-ベンジル-3-[3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-オキサゾリジノン]ブタノイル-2-オキサゾリジノン7.6gを白色粉末結晶として得た。

【0067】(4R)-ベンジル-3-[3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-オキサゾリジノン]ブタノイル-2-オキサゾリジノン7.4gを塩化メチレン100mLに溶解し、トリフル

42

\*H, dd, J = 2, 0, 7, 9 Hz), 8.40 (1H, d, J = 2, 0 Hz),

オロ酢酸40mLを0°Cで30分間かけて滴下した後、同温度で3時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム:メタノール=100:0~99:1)で精製し4-[4-(4R)-ベンジル-2-オキサゾリジノン-3-イル]-  
 (3S)-  
 (4-ヒドロキシフェニル)メチル-4-オキソブタノイル-6.8gを白色無定型固体として得た。4-[4-(4R)-ベンジル-2-オキサゾリジノン-3-イル]-  
 (3S)-  
 (4-ヒドロキシフェニル)メチル-4-オキソブタノイル-6.3g、シス-ヘキサヒドロイソイントリル塩酸塩2.7gおよびトリエチルアミン4.7mLをDMF 100mLに溶解し、BOP試薬8.1gを氷冷下にて加えた。同温度で1時間攪拌した後、反応液を希塩酸と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酸和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム)で精製し(4R)-ベンジル-3-[4-(シス-ヘキサヒドロイソイントリル-2-イル)-  
 (2S)-  
 (4-ヒドロキシフェニル)メチル-4-オキソ]ブタノイル-2-オキサゾリジノン5.0gを得た。トリフルエニルホスフィン3.3g、アゾジカルボン酸ジエチルエステル(DEAD)の40%トルエン溶液5.6gをTHF 100mLに溶解し、(4R)-ベンジル-3-[4-(シス-ヘキサヒドロイソイントリル-2-イル)-  
 (2S)-  
 (4-ヒドロキシフェニル)メチル-4-オキソ]ブタノイル-2-オキサゾリジノン5.0g、2-(5-エチル-2-ビリジル)エタノール1.5gおよびトリエチルアミン3.6mLを加え、14時間室温放置した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し(4R)-ベンジル-3-[4-(シス-ヘキサヒドロイソイントリル-2-イル)-  
 (2S)-  
 [4-[2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソ]ブタノイル-2-オキサゾリジノン1.5gを得た。

## 【0068】実施例10

(4R)-ベンジル-3-[4-(シス-ヘキサヒドロイソイントリル-2-イル)-  
 (2S)-  
 [4-[2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソ]ブタノイル-2-オキサゾリジノン1.5gを、THF 60mLおよび水20mLに溶解し、30%過酸化水素水1.6mLを室温で加えた。反応液を0°Cに冷却し、水酸化リチウム1水和物り、20



gを加えた。同温度で2時間攪拌した後、反応液に1.5N亜硫酸ナトリウム水溶液13mLを加えた。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、エーテルで洗浄した。水層をクエン酸で酸性とした後、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(扇形溶媒:クロロホルム:メタノール\*

元素分析値:  $C_{28}H_{31}N_2O_1 \cdot 0.5H_2O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	70.64	7.47	5.77
計算値	71.01	7.87	5.91

【0069】実施例11

製造例7、および実施例10と同様にして(S)-4-ベンジル-2-オキソブタジノンを用いて、(R)-2-[4-[2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソブタノン0.08gを白色無定型固体として得た。

[\alpha]D: +25.2° (c=0.50, CHCl<sub>3</sub>)

元素分析値:  $C_{28}H_{31}N_2O_1 \cdot 0.65H_2O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	70.36	7.44	5.83
計算値	70.61	7.89	5.88

【0070】実施例12

2-(5-エチル-2-ビリジル)エタノール0.51gおよびp-トルエンスルホニルクロリド0.83gをジクロロメタン20mLに溶解し、トリエチルアミン1.2mLを加え、室温にて8時間放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をアセトニトリル20mLに溶解し、2-(4-ヒドロキシフェニルメチル)-4-(4-フェニルピベリジン-1-イル)-4-オキソブタノンエチルエステル1.50gおよび炭酸カリウム0.52gを加え、一夜還流した。反応液を濃縮後、水と酢酸エチルに分配し、有機層を5%クエン酸水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(扇形溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=6:4)で精製し2-[4-[2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-(4-フェニルピベリジン-1-イル)-4-オキソブタノンエチルエステル0.80gを油状物として得た。

270MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)

1.13-1.36 (6H, m), 1.43-1.71 (2H, m), 1.79-1.97 (2H, m), 2.28-2.42 (1H, m), 2.50-2.80 (6H, m), 2.90-3.30 (5H, m), 3.80-3.96 (1H, m), 4.05-4.20 (2H, m), 4.31 (2H, t, J=7.3Hz), 4.65-4.77 (1H, m), 6.83 (2H, d, J=8.6Hz), 7.07 (2H, d, J=8.6Hz), 7.12-7.35 (6H, m), 7.44 (1H, dd, J=2.0, 7.9Hz), 8.39 (1H, d, J=2.0Hz)。質量分析値(m/z) 52

\*=100:0~97:3)で精製し(S)-2-[4-[2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソブタノン0.08gを白色無定型固体として得た。

[\alpha]D: +25.2° (c=0.50, CHCl<sub>3</sub>)

※シ]フェニル]メチル-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソブタノンを得た。

[\alpha]D: -25.8° (c=0.50, CHCl<sub>3</sub>)

20.8(M<sup>+</sup>)。

得られたエスチル化合物0.80gをメタノール15mLに溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液3mLを加えて、一夜放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸を加えて酸性とした。析出する油状物をクロロホルムで抽出し、水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、2-[4-[2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-(4-フェニルピベリジン-1-イル)-4-オキソブタノン0.46gをアモルファスとして得た。

36 270MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
1.26 (3H, t, J=7.3Hz), 1.40-1.93 (4H, m), 2.35-2.87 (7H, m), 2.90-3.31 (5H, m), 3.74-3.91 (1H, m), 4.24 (2H, t, J=6.6Hz), 4.62-4.82 (1H, m), 6.81 (2H, d, J=8.6Hz), 6.98-7.35 (8H, m), 7.49 (1H, d, J=7.9Hz), 8.42 (1H, s), 9.46 (1H, br s)。質量分析値(m/z) 501 (M+1<sup>+</sup>)。

【0071】実施例13

2-(5-エチル-2-ビリジル)エタノール2.06gおよびp-トルエンスルホニルクロリド2.71gをジクロロメタン50mLに溶解し、トリエチルアミン2.1mLを加え室温にて8時間放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をアセトニトリル50mLに溶解し、2-(4-ヒドロキシフェニル)メチル-4-オキソ-4-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)ブタノンエチルエステル4.54gおよび炭酸カリウム1.71gを加え、一夜還流した。反応液を濃縮後、水と酢酸

50 1gを加え、一夜還流した。反応液を濃縮後、水と酢酸

エチルに分配し、有機層を5%クエン酸水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=6:4)で精製し2-[4-[2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-4-オキソブタン酸エチルエステル1.70gを油状物として得た。

270MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
 1. 17 (3H, t, J=7.3Hz), 1. 24 (3H, t, J=7.3Hz), 2. 31-2. 46 (1H, m), 2. 62 (2H, q, J=7.3Hz), 2. 67-2. 90 (4H, m), 2. 97 (1H, d, d, J=6.6, 13.9Hz), 3. 21 (2H, t, J=6.6Hz), 3. 50-3. 87 (2H, m), 4. 00-4. 14 (2H, m), 4. 31 (2H, t, J=6.6Hz), 4. 43-4. 62 (2H, m), 4. 67 (1H, s), 6. 73-6. 86 (2H, m), 7. 00-7. 22 (7H, m), 7. 44 (1H, dd, J=2.0, 7.9Hz), 8. 39 (1H, d, J=2.0Hz)。質量分析値(m/z) 500 (M<sup>+</sup>)。

得られたエステル化合物1.32gをメタノール30mLに溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液2.6mLを加えて、一夜放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸を加えて酸性とした。析出する油状物をクロロホルムで抽出し、水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、2-[4-[2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-4-オキソブタン酸0.87gをアモルファスとして得た。

270MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
 1. 20 (3H, t, J=7.3Hz), 2. 40-2. 90 (7H, m), 3. 07 (1H, dd, J=6.6, 13.9Hz), 3. 13-3. 30 (3H, m), 3. 44-3. 60 (1H, m), 3. 67-3. 86 (1H, m), 4. 15-4. 30 (2H, m), 4. 49 (1H, dd, J=16.0, 19.8Hz), 4. 69 (1H, s), 6. 75-6. 79 (2H, m), 6. 97-7. 23 (7H, m), 7. 48 (1H, dd, J=2.0, 6.6Hz), 8. 40 (1H, d, J=2.0Hz), 9. 85 (1H, brs)。質量分析値(m/z) 473 (M+1<sup>+</sup>)。

## 【0072】実施例14

2-(5-エチル-2-ビリジル)エタノール2.12gおよびp-トルエンスルホニルクロリド2.81gをジクロロメタン60mLに溶解し、トリエチルアミン2.2mLを加え室温にて一夜放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣を

アセトニトリル60mLに溶解し、4-(8-アザースピロ[4,5]デカ-8-イル)-2-(4-ヒドロキシフェニル)メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル3.50gおよび炭酸カリウム1.29gを加え、一夜還流した。反応液を濃縮後、水と酢酸エチルに分配し、有機層を5%クエン酸水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=7:3)で精製し4-(8-アザースピロ[4,5]デカ-8-イル)-2-[4-[2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル0.91gを油状物として得た。

270MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
 1. 17 (3H, t, J=7.3Hz), 1. 24 (3H, t, J=7.3Hz), 1. 30-1. 70 (12H, m), 2. 31 (1H, dd, J=5.3, 15.8Hz), 2. 54-2. 78 (4H, m), 2. 94 (1H, dd, J=6.6, 13.2Hz), 3. 10-3. 60 (7H, m), 4. 00-4. 18 (2H, m), 4. 32 (2H, t, J=7.3Hz), 6. 82 (2H, d, J=8.6Hz), 7. 05 (2H, d, J=8.6Hz), 7. 19 (1H, d, J=7.9Hz), 7. 45 (1H, dd, J=2.0, 7.9Hz), 8. 39 (1H, d, J=2.0Hz)。質量分析値(m/z) 506 (M<sup>+</sup>)。

得られたエステル化合物1.64gをメタノール40mLに溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液4mLを加えて、一夜放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸を加えて酸性とした。析出する油状物をクロロホルムで抽出し、水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、4-(8-アザースピロ[4,5]デカ-8-イル)-2-[4-[2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸1.36gをアモルファスとして得た。

270MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
 1. 25 (3H, t, J=7.3Hz), 1. 30-1. 73 (12H, m), 2. 46 (1H, dd, J=3.3, 16.5Hz), 2. 53-2. 80 (4H, m), 3. 03-3. 65 (8H, m), 4. (2H, t, J=6.6Hz), 6. 81 (2H, d, J=8.6Hz), 7. 08 (2H, d, J=8.6Hz), 7. 29 (1H, d, J=7.9Hz), 7. 58 (1H, dd, J=2.0, 7.9Hz), 8. 43 (1H, d, J=2.0Hz)。質量分析値(m/z) 479 (M+1<sup>+</sup>)。

## 【0073】実施例15

2-(5-エチル-2-ビリジル)エタノール1.31gおよびp-トルエンスルホニルクロリド1.73gを

シクロロメタン 50 mL に溶解し、トリエチルアミン 2.5 mL を加え、室温にて一夜放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をアセトニトリル 50 mL に溶解し、2-(4-ヒドロキシフェニル)メチル-4-(4-メチルビペリジン-1-イル)-4-オキソブタン酸エチルエステル 2.63 g および炭酸カリウム 1.1 g を加え、一夜還流した。反応液を濃縮後、水と酢酸エチルに分配し、有機層を 5% クエン酸水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル = 6:4) で精製し 2-[4-[2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-(4-メチルビペリジン-1-イル)-4-オキソブタン酸エチルエステル 0.97 g を油状物として得た。

270 MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) 0.80-1.30 (11H, m), 1.44-1.72 (3H, m), 2.24-3.00 (8H, m), 3.06-3.30 (3H, m), 3.66-3.80 (1H, m), 4.10 (2H, t, J = 7.3 Hz), 4.32 (2H, t, J = 7.3 Hz), 4.43-4.58 (1H, m), 6.81 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.06 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.18 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 2.0, 7.9 Hz), 8.39 (1H, d, J = 2.0 Hz)。質量分析値 (m/z) 466 (M<sup>+</sup>)。

得られたエステル化合物 0.95 g をメタノール 20 mL に溶解し、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 4 mL を加えて、室温にて一夜放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸を加えて酸性とした。析出する油状物をクロロホルムで抽出し、水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、2-[4-[2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-(4-メチルビペリジン-1-イル)-4-オキソブタン酸 0.57 g をアモルファスとして得た。

270 MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) 0.80-1.15 (4H, m), 1.24 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.45-1.72 (3H, m), 2.39-2.95 (6H, m), 3.05-3.28 (4H, m), 3.54-3.68 (1H, m), 4.27 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.44-4.60 (1H, m), 6.82 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.20 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 2.0, 7.9 Hz), 8.41 (1H, d, J = 2.0 Hz)。質量分析値 (m/z) 439 (M+1<sup>+</sup>)。

【0074】実施例 16

2-(5-エチル-2-ビリジル)エタノール 3.1 g

および p-トルエンスルホニルクロリド 1.9 g をシクロロメタン 40 mL に溶解し、トリエチルアミン 2.7 mL およびジメチルアミノビリジン 5.3 mg を加え 1 日室温にて放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をアセトニトリル 40 mL に溶解し、2-(4-ヒドロキシフェニル)メチル-4-(シス-3a, 4, 7a-テトラヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソブタン酸エチル 3.1 g および炭酸カリウム 1.2 g を加え、6 時間還流した。

反応液を濃縮後、水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) で精製し 2-[4-[2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-(シス-3a, 4, 7a-テトラヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソブタン酸エチル 0.74 g を油状物として得た。

270 MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) 1.13-1.32 (6H, m), 1.75-1.96 (2H, m), 2.13-2.43 (5H, m), 2.53-2.79 (4H, m), 2.90-3.53 (8H, m), 4.04-4.14 (2H, m), 4.31 (2H, t, J = 6.6 Hz), 5.57-5.69 (2H, m), 6.81 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.19 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.46 (1H, d, J = 2.0, 7.9 Hz), 8.39 (1H, d, J = 2.0 Hz)。質量分析値 (m/z) 490 (M<sup>+</sup>)。

得られたエステル化合物 0.74 g および 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 3.0 mL をメタノール 20 mL に溶解し、60°C で 2 時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、エーテルで洗浄した。水層をクエン酸で酸性とした後、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をヘキサンから結晶化し、2-[4-[2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-(シス-3a, 4, 7a-テトラ

ヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソブタン酸 0.50 g を白色粉末状結晶として得た。融点 85~90°C。

270 MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) 1.24 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.73-1.95 (2H, m), 2.12-2.44 (5H, m), 2.51-2.82 (4H, m), 2.90-3.57 (11H, m), 4.27 (2H, t, J = 6.6 Hz), 5.55-5.70 (2H, m), 6.81 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.35 (1H, d, J = 7.

50 d, J = 8.6 Hz)

49

50

9 Hz), 7. 65 (1H, d, d, J = 2, 0, 7, 9 Hz), 8. 32 (1H, d, J = 2, 0 Hz)。質譜\* \* 分析値 (m/z) 462 (M<sup>+</sup>)。

元素分析値: C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> · 0. 5H<sub>2</sub>Oとして

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	71. 46	7. 33	5. 88
計算値	71. 31	7. 48	5. 94

[0075] 実施例17

2-(5-エチル-2-ビリジル)エタノール2. 2g およびメタンスルホニルクロリド1. 2mLをジクロロメタン5. 0mLに溶解し、トリエチルアミン2. 2mLを加え、室温にて1時間攪拌放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、滤過した。残渣をアセトニトリル5. 0mLに溶解し、2-(4-ヒドロキシフェニル)メチル-4-(4-イソプロピルビペリジン-1-イル)-4-オキソブタン酸エチル4. 8g および炭酸カリウム1. 8gを加え、6. 5時間還流した。反応液を濃縮後、水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル=1: 1)で精製し2-[4-(2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ)フェニル]メチル-4-(4-イソプロピルビペリジン-1-イル)-4-オキソブタン酸エチルエステル1. 22gを淡黄色油状物として得た。

270MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
0. 78-0. 91 (6H, m), 1. 00-1. 71 (12H, m), 2. 24-2. 49 (2H, m), 2. 57-2. 99 (6H, m), 3. 09-3. 28 (3H, m), 3. 73-3. 86 (1H, m), 4. 01-4. 17 (2H, m), 4. 31 (2H, t, J = 6. 6 Hz), 4. 52-4. 66 (1H, m), 6. 81 (2H, d, J = 8. 6 Hz), 7. 05 (2H, d, J = 8. 6 Hz), 7. 23 (1H, d, J =

元素分析値: C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> · 0. 75H<sub>2</sub>Oとして

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	70. 19	8. 38	5. 85
計算値	70. 04	8. 29	5. 83

[0076] 実施例18

2-(5-エチル-2-ビリジル)エタノール1. 4g およびp-トルエンスルホニルクロリド1. 9gをジクロロメタン4. 0mLに溶解し、トリエチルアミン2. 2mLおよびジメチルアミノビリジン5. 2mgを加え、室温にて1日間攪拌放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、滤過した。残渣をアセトニトリル4. 0mLに溶解し、4-(4-第3級ブチルビペリジン-1-イル)-2-[4-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸エチル1. 3gを淡黄色油状物として得た。

270MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
0. 79-0. 92 (9H, m), 1. 02-1. 29 (9H, m), 1. 62-1. 94 (3H, m), 2. 27-2. 47 (1H, m), 2. 58-2. 99 (6H, m), 3. 08-3. 27 (3H, m), 3. 78-3. 88 (1H, m), 4. 03-4. 17 (2H, m), 4. 32 (2H, t, J = 6. 6 Hz), 4. 58-4. 69 (1H, m), 6. 81 (2H, d, J = 2. 0 Hz),

7. 9 Hz), 7. 06 (2H, d, J = 7. 9 Hz), 7. 19 (1H, d, J = 7. 9 Hz), 7. 46 (1H, dd, J = 2. 0, 7. 9 Hz), 8. 39 (1H, d, J = 2. 0 Hz)。質量分析値 (m/z) 508 (M<sup>+</sup>)。

得られたエステル化合物1. 3 g および2N水酸化ナトリウム水溶液3. 8 mLをメタノール50 mLに溶解し、60°Cで4時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、エーテルで洗浄した。水層をクエン酸で酸性とした後、析出する結晶物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、4-(4-第3級ブチルビペリシン-1-イル)-2-[4-[2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸O. \*

元素分析値: C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> · H<sub>2</sub>Oとして

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	69. 53	8. 35	5. 52
計算値	69. 85	8. 49	5. 62

【0077】実施例19

2-(5-エチル-2-ビリジル)エタノール1. 4 g およびp-トルエンスルホニルクロリド1. 9 gをジクロロメタン6. 0 mLに溶解し、トリエチルアミン1. 5 mL およびジメチルアミノビリジン5. 3 mgを加え、室温にて15時間攪拌放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。残渣をアセトニトリル50 mLに溶解し、2-(4-ヒドロキシベンジリデン)-4-(シス-2, 6-ジメチルビペリシン-1-イル)-4-オキソブタン酸エチル3. 0 g および炭酸カリウム2. 6 gを加え、4時間還流した。反応液を濃縮後、水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: クロロホルム)で精製し2-[4-[2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-(シス-2, 6-ジメチルビペリシン-1-イル)-4-オキソブタン酸エチルエステル2. 6 gを淡黄色結晶物として得た。

270MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) 1. 03-1. 30 (12H, m), 1. 40-1. 93 (6H, m), 2. 22-2. 41 (1H, m), 2. 52-2. 78 (4H, m), 2. 87-3. 04 (1H, m), 3. 22 (3H, t, J = 6. 6 Hz), 3. 87-4. 17 (3H, m), 4. 32 (2H, t, J = 6. 6 Hz), 4. 59-4. 78 (1H, m), 6. 82 (2H, d, J = 8. 6 Hz), \*

元素分析値: C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> · H<sub>2</sub>Oとして

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	68. 68	7. 78	5. 86
計算値	68. 91	8. 14	5. 95

【0078】実施例20

\* 51 g を白色無定形固体として得た。

270MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) 0. 78-0. 89 (9H, m), 0. 95-1. 21 (3H, m), 1. 26 (3H, t, J = 7. 6 Hz), 1. 60-1. 74 (2H, m), 2. 37-2. 91 (7H, m), 3. 02-3. 18 (2H, m), 3. 31 (2H, t, J = 6. 6 Hz), 3. 66-3. 79 (1H, m), 4. 30 (2H, t, J = 6. 6 Hz), 4. 61-4. 71 (1H, m), 6. 80 (2H, d, J = 8. 3 Hz), 7. 09 (2H, d, J = 8. 3 Hz), 7. 33 (1H, d, J = 7. 9 Hz), 7. 58-7. 67 (1H, m), 8. 43 (1H, d, J = 2. 0 Hz)。

\* 7. 07 (2H, d, J = 8. 6 Hz), 7. 19 (1H, d, J = 7. 9 Hz), 7. 46 (1H, dd, J = 2. 0, 7. 9 Hz), 8. 39 (1H, d, J = 2. 0 Hz)。質量分析値 (m/z) 480 (M<sup>+</sup>)。得られたエステル化合物2. 6 g および2N水酸化ナトリウム水溶液8. 1 mLをメタノール6. 0 mLに溶解し、60°Cで5時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、エーテルで洗浄した。水層をクエン酸で酸性とした後、析出する結晶物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、2-[4-[2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-(シス-2, 6-ジメチルビペリシン-1-イル)-4-オキソブタン酸O. 66 g を白色無定形固体として得た。

270MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) 1. 15 (6H, d, J = 7. 3 Hz), 1. 25 (3H, t, J = 7. 6 Hz), 1. 42-1. 83 (6H, m), 2. 41-2. 80 (5H, m), 3. 00-3. 19 (2H, m), 3. 27 (2H, t, J = 6. 6 Hz), 3. 71-3. 93 (1H, m), 4. 30 (2H, t, J = 6. 3 Hz), 4. 64-4. 84 (1H, m), 6. 82 (2H, d, J = 8. 6 Hz), 7. 25 (1H, d, J = 7. 9 Hz), 7. 54 (1H, d, J = 2. 0, 7. 9 Hz), 8. 41 (1H, d, J = 2. 0 Hz)。質量分析値 (m/z) 452

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	68. 68	7. 78	5. 86
計算値	68. 91	8. 14	5. 95

50 2-(5-エチル-2-ビリジル)エタノール0. 9 g

およびp-トルエンスルホニルクロリド1.2gをジクロロメタン40mLに溶解し、トリエチルアミン0.9mLおよびジメチルアミノピリジン34mgを加え、室温にて15時間攪拌放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。残渣をアセトニトリル40mLに溶解し、2-(4-ヒドロキシフェニル)メチル-4-(N-メチル-シクロヘキシルメチルアミノ)-4-オキソブタン酸エチルエステル2.0gおよび炭酸カリウム1.7gを加え、4時間還流した。反応液を濃縮後、水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム)で精製し2-[4-[2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-(N-メチル-シクロヘキシルメチルアミノ)-4-オキソブタン酸エチルエステル0.75gを淡黄色油状物として得た。

270MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
 0.71-1.30 (10H, m), 1.46-2.02 (8H, m), 2.23-2.38 (1H, m), 2.58-3.27 (12H, m), 4.02-4.17 (2H, m), 4.31 (2H, dt, J=1.3, 6.6Hz), 6.91 (2H, d, J=8.6Hz), 7.06 (2H, d, J=8.6Hz), 7.2\*

元素分析値: C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> · 0.5H<sub>2</sub>Oとして

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	71.10	8.06	5.94
計算値	70.71	8.26	5.89

#### [0079] 実施例21

2-(5-エチル-2-ピリジル)エタノール1.9gおよびp-トルエンスルホニルクロリド2.6gをジクロロメタン60mLに溶解し、トリエチルアミン2.0mLおよびジメチルアミノピリジン7.1mgを加え、室温にて19時間攪拌放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をアセトニトリル40mLに溶解し、2-(4-ヒドロキシフェニル)メチル-4-(シス-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-オキソブタン酸エチルエステル4.1gおよび炭酸カリウム3.6gを加え、4時間還流した。反応液を濃縮後、水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム)で精製し2-[4-[2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-(シス-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-オキソブタン酸エチルエステル1.3gを無色油状物として得た。

270MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
 1.08-1.29 (12H, m), 2.17-2.38 (2H, m), 2.55-2.80 (5H, m),

54  
 \*0 (1H, d, J=7.9Hz), 7.46 (1H, d, J=2.0, 7.9Hz), 8.39 (1H, d, J=2.0Hz)。質量分析値 (m/z) 494 (M<sup>+</sup>)。

得られたエステル化合物0.75gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液2.3mLをメタノール40mLに溶解し、60°Cで5時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、エーテルで洗浄した。水層をクエン酸で酸性とした後、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム:メタノール=100:0~98:2)で精製し2-[4-[2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-(N-メチル-シクロヘキシルメチルアミノ)-4-オキソブタン酸0.09gを白色無定形固体として得た。

270MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
 0.49-1.78 (14H, m), 2.38-3.22 (14H, m), 4.26 (2H, t, J=6.3Hz), 6.82 (2H, d, J=8.6Hz), 7.09 (2H, d, J=8.6Hz), 7.20 (1H, d, J=7.9Hz), 7.48 (1H, m), 8.41 (1H, d, J=1.3Hz)。質量分析値 (m/z) 467 (M<sup>+</sup>)。

元素分析値: C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> · 0.5H<sub>2</sub>Oとして

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	71.10	8.06	5.94
計算値	70.71	8.26	5.89

2.95 (1H, dd, J=6.6, 13.9Hz), 3.10-3.27 (3H, m), 3.39-3.59 (3H, m), 4.03-4.17 (2H, m), 4.25-4.43 (3H, m), 6.83 (2H, d, J=8.6Hz), 7.05 (2H, d, J=8.6Hz), 7.18 (1H, d, J=7.9Hz), 7.45 (1H, dd, J=2.0, 7.9Hz), 8.39 (1H, d, J=2.0Hz)。質量分析値 (m/z) 482 (M<sup>+</sup>)。

得られたエステル化合物1.3gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液4.2mLをメタノール50mLに溶解し、60°Cで2.5時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、エーテルで洗浄した。水層をクエン酸で酸性とした後、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム:メタノール=100:0~98:2)で精製し2-[4-[2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-(シス-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-オキソブタン酸0.66gを白色無定形固体として得た。

270MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)

55

1. 07-1. 30 (9H, m), 2. 20-2. 48 (2H, m), 2. 53-2. 86 (5H, m), 2. 97-3. 11 (1H, m), 3. 21 (3H, t,  $J = 6. 6$  Hz), 3. 37-3. 59 (3H, m), 4. 24 (2H, t,  $J = 6. 6$  Hz), 4. 35-4. 47 (1H, m), 6. 81 (2H, d,  $J = 8. *$

元素分析値:  $C_{26}H_{22}N_2O_1 \cdot 1. 25H_2O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	65. 37	7. 30	5. 77
計算値	65. 46	7. 71	5. 87

【0080】実施例22

2-(5-エチル-2-ビリジル)エタノール2. 2gおよびp-トルエンスルホニルクロリド2. 8gをジクロロメタン60mLに溶解し、トリエチルアミン2. 2mLおよびシメチルアミノビリジン7. 9mgを加え、室温にて19時間攪拌放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をアセトニトリル50mLに溶解し、2-(4-ヒドロキシフェニル)メチル-4-(N-メチル-シクロヘキシルアミノ)-4-オキソブタン酸エチルエステル4. 5gおよび炭酸カリウム4. 0gを加え、4時間還流した。反応液を濃縮後、水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: クロロホルム)で精製し4-[2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ]フェニル)メチル-4-(N-メチル-シクロヘキシルアミノ)-4-オキソブタン酸エチルエステル0. 9gを無色油状物として得た。

270MHz  $^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
0. 96-1. 88 (18H, m), 2. 21-2. 41 (1H, m), 2. 54-2. 78 (6H, m), 2. 87-2. 98 (1H, m), 3. 08-3. 27 (3H, m), 4. 00-4. 18 (2H, m), 4. 24-4. 46 (2H, m), 6. 82 (2H, d,  $J \approx$

元素分析値:  $C_{22}H_{22}N_2O_1 \cdot 0. 5H_2O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	70. 07	8. 26	5. 78
計算値	70. 25	8. 08	6. 07

【0081】実施例23

2-(5-エチル-2-ビリジル)エタノール1. 9gおよびp-トルエンスルホニルクロリド2. 5gをジクロロメタン100mLに溶解し、トリエチルアミン3. 2mLおよびシメチルアミノビリジン7. 0mgを加え、室温にて16時間攪拌放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。残渣をアセトニトリル70mLに溶解し、4-ジシクロヘキシルアミノ-2-(4-ヒドロキシフェニル)メチル-4-オキソ-3-ブタン酸エチルエステル4. 8gおよび炭酸カリウム3. 5gを加え、5時間還流した。反応液を濃

\*6Hz), 7. 10 (2H, d,  $J = 8. 6$  Hz), 7. 22 (1H, d,  $J = 7. 9$  Hz), 7. 50 (1H, dd,  $J = 2. 0, 7. 9$  Hz), 8. 42 (1H, d,  $J = 2. 0$  Hz)。質量分析値 (m/z) 454 (M<sup>+</sup>)。

56

元素分析値:  $C_{22}H_{22}N_2O_1 \cdot 1. 25H_2O$ として

実測値  
計算値

C (%) H (%) N (%)

65. 37 7. 30 5. 77  
65. 46 7. 71 5. 87

\* = 8. 6 Hz), 7. 06 (2H, d,  $J = 8. 6$  Hz), 7. 18 (1H, d,  $J = 7. 9$  Hz), 7. 45 (1H, dd,  $J = 1. 3, 7. 9$  Hz), 8. 39 (1H, d,  $J = 1. 3$  Hz)。質量分析値 (m/z) 480 (M<sup>+</sup>)。

得られたエステル化合物0. 9gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液2. 9mLをメタノール50mLに溶解し、60°Cで5時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、エーテルで洗浄した。水層をクエン酸で酸性とした後、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: クロロホルム)で精製し4-(N-シクロヘキシル-  
-N-メチルアミノ)-2-[4-[2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸0. 12gを白色無定形固体として得た。

270MHz  $^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
0. 81-1. 85 (15H, m), 2. 40-2. 82 (7H, m), 3. 03-3. 37 (4H, m), 4. 19-4. 46 (2H, m), 6. 82 (2H, d,  $J = 8. 6$  Hz), 7. 09 (2H, d,  $J = 8. 6$  Hz), 7. 21 (1H, d,  $J = 7. 9$  Hz), 7. 46-7. 56 (1H, m), 8. 41 (1H, m)。質量分析値 (m/z) 452 (M<sup>+</sup>)。

元素分析値:  $C_{22}H_{22}N_2O_1 \cdot 0. 5H_2O$ として

実測値  
計算値

C (%) H (%) N (%)

70. 07 8. 26 5. 78  
70. 25 8. 08 6. 07

溶媒を留去し、水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: クロロホルム)で精製し4-ジシクロヘキシルアミノ-2-[4-[2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル1. 6gを無色油状物として得た。

270MHz  $^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
1. 00-1. 88 (26H, m), 2. 22-2. 47 (2H, m), 2. 57-2. 78 (4H, m), 2. 87-2. 97 (1H, m), 3. 10-3. 45

(4H, m), 3. 99-4. 18 (2H, m), 4. 31 (2H, t, J=6. 6Hz), 6. 81 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 06 (2H, d, J=8. 06Hz), 7. 21 (1H, d, J=7. 9Hz), 7. 50 (1H, dd, J=2. 0, 7. 9Hz), 8. 39 (1H, d, J=2. 0Hz)。質量分析値 (m/z) 548 (M<sup>+</sup>)。

得られたエステル化合物1. 6g および2N水酸化ナトリウム水溶液4. 4mLをメタノール50mLに溶解し、60°Cで3. 5時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、エーテルで洗浄した。水層をクエン酸で酸性とした後、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト \*

元素分析値: C<sub>22</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> · 0. 5H<sub>2</sub>Oとして

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	72. 64	8. 59	5. 22
計算値	72. 56	8. 56	5. 29

#### 【0082】実施例24

2-(5-エチル-2-ビリジル)エタノール2. 6g およびロートルエンスルホニルクロリド3. 4gをジクロロメタン100mLに溶解し、トリエチルアミン2. 6mLおよびジメチルアミノビリジン100mgを加え15時間室温にて攪拌放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。残渣をアセトニトリル50mLに溶解し、4-(エンド-4-アザートリシクロ[5. 2. 2. 0<sup>4, 0</sup>]ウンデカ-8-エン-4-イル)-2-(4-ヒドロキシフェニル)メチル-4-オキソブタン酸エチル6. 0gおよび炭酸カリウム4. 8gを加え、3時間還流した。反応液を濃縮後、水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: クロロホルム: メタノール=100: 0~98: 2)で精製し4-(エンド-4-アザートリシクロ[5. 2. 2. 0<sup>4, 0</sup>]ウンデカ-8-エン-4-イル)-2-[4-(2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ)フェニル]メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル1. 94gを淡黄色油状物として得た。

270MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
1. 10-1. 30 (8H, m), 1. 41-1. 52 (2H, m), 2. 10-2. 28 (1H, m), 2. 37-2. 77 (8H, m), 2. 85-3. 27 (6H, m), 3. 41-3. 70 (2H, m), 4. 01-4. 13 (2H, m), 4. 27-4. 35 (2H, m), 6. 08-6. 26 (2H, m), 6. 80 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 04 (2H, d, J=\*

元素分析値: C<sub>36</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> · 0. 75H<sub>2</sub>Oとして

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	71. 97	7. 30	5. 56
計算値	71. 76	7. 53	5. 58

\* (展開溶媒: クロロホルム)で精製し4-ジシクロヘキシルアミノ-2-[4-(2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ)フェニル]メチル-4-オキソブタン酸0. 90gを無色油状物として得た。

270MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
0. 97-1. 83 (24H, m), 2. 45-2. 77 (5H, m), 2. 97-3. 28 (5H, m), 4. 28 (2H, t, J=6. 6Hz), 6. 82 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 08 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 20 (1H, d, J=7. 9Hz), 7. 47 (1H, dd, J=2. 0, 7. 9Hz), 8. 40 (1H, d, J=2. 0Hz)。質量分析値 (m/z) 520 (M<sup>+</sup>)。

【0082】実施例24

2-(5-エチル-2-ビリジル)エタノール2. 6g およびロートルエンスルホニルクロリド3. 4gをジクロロメタン100mLに溶解し、トリエチルアミン2. 6mLおよびジメチルアミノビリジン100mgを加え15時間室温にて攪拌放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。残渣をアセトニトリル50mLに溶解し、4-(エンド-4-アザートリシクロ[5. 2. 2. 0<sup>4, 0</sup>]ウンデカ-8-エン-4-イル)-2-(4-ヒドロキシフェニル)メチル-4-オキソブタン酸エチル6. 0gおよび炭酸カリウム4. 8gを加え、3時間還流した。反応液を濃縮後、水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: クロロホルム: メタノール=100: 0~98: 2)で精製し4-(エンド-4-アザートリシクロ[5. 2. 2. 0<sup>4, 0</sup>]ウンデカ-8-エン-4-イル)-2-[4-(2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ)フェニル]メチル-4-オキソブタン酸0. 87gを白色無定型固体として得た。

270MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
1. 13-1. 53 (7H, m), 2. 28-2. 94 (10H, m), 3. 00-3. 41 (6H, m), 3. 64 (1H, dd, J=8. 6, 12. 5Hz), 4. 29 (2H, t, J=6. 6Hz), 6. 03-6. 28 (2H, m), 6. 82 (2H, dd, J=2. 0, 8. 6Hz), 7. 06 (2H, dd, J=2. 0, 8. 6Hz), 7. 20 (1H, d, J=7. 3Hz), 7. 47 (1H, dd, J=2. 0, 7. 3Hz), 8. 40 (1H, d, J=2. 0Hz)。

## 【0083】実施例25

2-(5-エチル-2-ビリジル)エタノール2.6gおよびp-トルエンスルホニルクロリド3.4gをジクロロメタン100mLに溶解し、トリエチルアミン4.3mLおよびジメチルアミノピリシン100mgを加え15時間室温にて搅拌放置した。反応液を水で洗净後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。残渣をアセトニトリル50mLに溶解し、4-(シス-4-アザートリシクロ[5.2.2.0<sup>1,5</sup>]ウンデカ-4-イル)-2-(4-ヒドロキシフェニル)メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル5.9gおよび炭酸カリウム4.7gを加え、4.5時間還流した。反応液を濃縮後、水と酢酸エチルに分配し、有機層を饱和食塩水で洗净し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム)で精製し4-(シス-4-アザートリシクロ[5.2.2.0<sup>1,5</sup>]ウンデカ-4-イル)-2-[4-[2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル2.9gを淡黄色油状物として得た。

270MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
1.13-1.75(17H, m), 2.22-2.50(3H, m), 3.55-3.83(4H, m), 2.95(1H, dd, J=6.6, 13.2Hz), 3.13-3.62(6H, m), 4.03-4.17(2H, m), 4.31(2H, t, J=6.6Hz), 2.61(2H, d, J=8.6Hz), 7.0\*

元素分析値: C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> · 1.25H<sub>2</sub>Oとして

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	70.15	7.37	5.46
計算値	70.22	7.96	5.46

## 【0084】実施例26

2-(5-エチル-2-ビリジル)エタノール2.6gおよびp-トルエンスルホニルクロリド3.4gをジクロロメタン100mLに溶解し、トリエチルアミン4.3mLおよびジメチルアミノピリシン94mgを加え15時間室温にて搅拌放置した。反応液を水で洗净後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をアセトニトリル80mLに溶解し、2-(4-ヒドロキシフェニル)メチル-4-(3,5-ジメチルビペリジン-1-イル)-4-オキソブタン酸エチルエステル5.3gおよび炭酸カリウム4.7gを加え、5時間還流した。反応液を濃縮後、水と酢酸エチルに分配し、有機層を饱和食塩水で洗净し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム)で精製し2-[4-[2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-(3,5-ジメチルビペリジン-1-イル)-4-オキソブタン酸エチルエステル1.14gを無色油状物として得た。

\* 6(2H, d, J=8.6Hz), 7.18(1H, d, J=7.9Hz), 7.45(1H, dd, J=2.0, 7.9Hz), 8.39(1H, d, J=2.0Hz)。質量分析値(m/z)518(M<sup>+</sup>)。

得られたエスチル化合物2.9gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液8.4mLをメタノール80mLに溶解し、60°Cで2時間搅拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、エーテルで洗净した。水層をクエン酸で酸性とした後、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、饱和食塩水で洗净後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム:メタノール=100:0~98:2)で精製し4-(シス-4-アザートリシクロ[5.2.2.0<sup>1,5</sup>]ウンデカ-4-イル)-2-[4-[2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸1.49gを白色無定型固体として得た。

270MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
1.14-1.68(14H, m), 2.25-2.86(7H, m), 3.03-3.67(7H, m), 4.26(2H, t, J=6.6Hz), 6.81(2H, d, J=8.6Hz), 7.09(2H, d, J=8.6Hz), 7.20(1H, d, J=7.9Hz), 7.49(1H, dd, J=2.0, 7.9Hz), 8.40(1H, m)。質量分析値(m/z)490(M<sup>+</sup>)。

元素分析値: C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> · 1.25H<sub>2</sub>Oとして

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	70.15	7.37	5.46
計算値	70.22	7.96	5.46

270MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
0.64-0.98(7H, m), 1.09-1.32(6H, m), 1.37-1.67(2H, m), 1.73-2.10(3H, m), 2.27-2.49(2H, m), 2.57-2.79(4H, m), 2.87-3.38(5H, m), 4.00-4.17(2H, m), 4.31(2H, t, J=6.6Hz), 6.81(2H, d, J=8.6Hz), 7.06(2H, d, J=8.6Hz), 7.21(1H, d, J=7.9Hz), 7.48(1H, dd, J=2.0, 7.9Hz), 8.39(1H, d, J=2.0Hz)。質量分析値(m/z)480(M<sup>+</sup>)。

得られたエスチル化合物1.1gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液3.5mLをメタノール50mLに溶解し、60°Cで2時間搅拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、エーテルで洗净した。水層をクエン酸で酸性とした後、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、饱和食塩水で洗净後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶

61

媒: クロロホルム) で精製し2-[4-[2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-(3,5-ジメチルピベリジン-1-イル)-4-オキソブタン酸O. 03gを白色無定型固体として得た。2.70MHz  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm) 0. 64-0. 93 (7H, m), 1. 18-1. 60 (5H, m), 1. 72-2. 06 (3H, m), 2. \* 元素分析値:  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$  - 0. 5H<sub>2</sub>Oとして

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	70. 43	8. 10	5. 92
計算値	70. 25	8. 08	6. 07

## 【0085】実施例27

2-(5-エチル-2-ビリジル)エタノール3. 2gおよびロートルエンスルホニルクロリド4. 2gをジクロロメタン10.0mLに溶解し、トリエチルアミン5. 3mLおよびジメチルアミノピリジン12.0mgを加え18時間室温にて搅拌放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。残渣をアセトニトリル8.0mLに溶解し、4-(エンド-4-アザートリシクロ[5.2.1.0<sup>4,9</sup>]デカ-4-イル)-2-(4-ヒドロキシフェニル)メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル7. 1gおよび炭酸カリウム5. 8gを加え、4. 5時間還流した。反応液を濃縮後、水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: クロロホルム)で精製し4-(エンド-4-アザートリシクロ[5.2.1.0<sup>4,9</sup>]デカ-4-イル)-2-[4-[2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル2. 2gを淡黄色油状物として得た。

2.70MHz  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm) 1. 07-1. 55 (12H, m), 2. 13-2. 40 (2H, m), 2. 45-2. 82 (7H, m), 2. 89-3. 29 (6H, m), 3. 35-3. 49 (1H, m), 3. 80 (1H, dd,  $J$ =8. 6, 1. 2. 5Hz), 4. 00-4. 17 (2H, m), 4. 31 (2H, t,  $J$ =6. 6Hz), 6. 81 (2H, \* 元素分析値:  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$  - 0. 75H<sub>2</sub>Oとして

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	71. 14	7. 69	5. 63
計算値	71. 07	7. 71	5. 72

## 【0086】実施例28

2-(5-エチル-2-ビリジル)エタノール3. 3gおよびロートルエンスルホニルクロリド4. 4gをジクロロメタン10.0mLに溶解し、トリエチルアミン5. 6mLおよびジメチルアミノピリジン12.0mgを加え17時間室温にて搅拌放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。残渣をアセトニトリル8.0mLに溶解し、2-(4-ヒドロキシフ

\* 30-2. 77 (6H, m), 2. 91-3. 32 (5H, m), 4. 30 (2H, t,  $J$ =6. 6Hz), 6. 82 (2H, d,  $J$ =8. 6Hz), 7. 08 (2H, d,  $J$ =8. 6Hz), 7. 19-7. 27 (1H, m), 7. 47-7. 57 (1H, m), 8. 37-8. 45 (1H, m)。質量分析値 (m/z) 452 (M<sup>+</sup>)。

62

C (%) H (%) N (%)  
8. 08 6. 07  
\* d,  $J$ =8. 6Hz), 7. 06 (2H, d,  $J$ =8. 6Hz), 7. 18 (1H, d,  $J$ =7. 9Hz), 7. 45 (1H, dd,  $J$ =2. 0, 7. 9Hz), 8. 39 (1H, d,  $J$ =2. 0Hz)。質量分析値 (m/z) 504 (M<sup>+</sup>)。

得られたエステル化合物2. 2gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液6. 3mLをメタノール5.0mLに溶解し、60°Cで2時間搅拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、エーテルで洗浄した。水層をクエン酸で酸性とした後、析出する結晶物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: クロロホルム)で精製し4-(エンド-4-アザートリシクロ[5.2.1.0<sup>4,9</sup>]デカ-4-イル)-2-[4-(2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ]フェニルメチル-4-オキソブタン酸O. 32gを白色無定型固体として得た。

2.70MHz  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm) 0. 82-1. 54 (9H, m), 2. 08-2. 27 (2H, m), 2. 40-2. 79 (7H, m), 2. 98-3. 40 (7H, m), 3. 84 (1H, d,  $J$ =13. 9Hz), 4. 28 (2H, t,  $J$ =6. 6Hz), 6. 82 (2H, d,  $J$ =8. 6Hz), 7. 08 (2H, d,  $J$ =8. 6Hz), 7. 19 (1H, d,  $J$ =7. 9Hz), 7. 47 (1H, dd,  $J$ =2. 0, 7. 9Hz), 8. 40 (1H, d,  $J$ =2. 0Hz)。質量分析値 (m/z) 476 (M<sup>+</sup>)。

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	71. 14	7. 69	5. 63
計算値	71. 07	7. 71	5. 72

フェニル)メチル-4-(シス-3, 4-ジメチルピロリジン-1-イル)-4-オキソブタン酸エチルエステル6. 8gおよび炭酸カリウム6. 1gを加え、4時間還流した。反応液を濃縮後、水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: クロロホルム)で精製し2-[4-(2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ)フェニル]メ

チル-4-(シス-3,4-ジメチルビロリジン-1-イル)-4-オキソブタン酸エチルエステル1.9gを淡黄色油状物として得た。

270MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
 0.82-1.01 (6H, m), 1.18 (3H, t, J=7.0Hz), 1.24 (3H, t, J=7.6Hz), 2.11-2.35 (3H, m), 2.49-2.80 (4H, m), 2.88-3.27 (6H, m), 3.34-3.58 (2H, m), 4.09 (2H, q, J=6.6Hz), 4.31 (2H, t, J=7.3Hz), 6.81 (2H, d, J=8.6Hz), 7.05 (2H, d, J=8.6Hz), 7.18 (1H, d, J=7.9Hz), 7.45 (1H, d q, J=2.0, 7.9Hz), 8.39 (1H, d, J=2.0Hz)。質量分析値 (m/z) 466 (M<sup>+</sup>)。

得られたエステル化合物1.9gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液6.2mLをメタノール50mLに溶解し、60°Cで3.5時間攪拌した。反応液を濃縮後、残\*

元素分析値: C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>·0.5H<sub>2</sub>Oとして

	C (%)
実測値	69.54
計算値	69.77

#### 【0087】実施例29

フェネチルプロミド1.85gをアセトニトリル50mLに溶解し、4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシフェニル)メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル3.59gおよび炭酸カリウム1.38gを加え、一夜還流した。反応液を濃縮後、水と酢酸エチルに分配し、有機層を5%ケエン酸水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル=2:1)で精製し4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-(2-フェニルエトキシ)フェニル]メチルブタン酸エチルエステル2.34gを油状物として得た。

270MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
 1.18 (3H, t, J=7.3Hz), 1.30-1.64 (8H, m), 2.06-2.30 (3H, m), 2.52-2.82 (2H, m), 2.95 (1H, dd, J=6.6, 13.9Hz), 3.08 (2H, t, J=7.3Hz), 3.12-3.47 (4H, m), 4.02-4.20 (4H, m), 6.81\*

元素分析値: C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>4</sub>として

	C (%)
実測値	74.35
計算値	74.45

#### 【0088】実施例30

2-シクロヘキシルエタノール0.71gおよびp-ト

\*渣を水に溶解し、エーテルで洗浄した。水層をケエン酸で酸性とした後、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: クロロホルム)で精製し2-[4-(2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ)フェニルメチル]-4-(シス-3,4-ジメチルビロリジン-1-イル)-4-オキソブタン酸0.36gを淡黄色無定型固体として得た。

270MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
 0.81-1.02 (6H, m), 1.18-1.32 (3H, m), 2.10-2.95 (8H, m), 3.03-3.32 (6H, m), 3.44-3.60 (1H, m), 4.21-4.33 (2H, m), 6.82 (2H, d, J=8.6Hz), 7.07 (2H, d, J=8.6Hz), 7.19 (1H, d, J=7.9Hz), 7.43-7.52 (1H, m), 8.37-8.43 (1H, m)。質量分析値 (m/z) 438 (M<sup>+</sup>)。

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	69.54	7.94	6.19
計算値	69.77	7.88	6.26

\* (2H, d, J=8.6Hz), 7.07 (2H, d, J=8.6Hz), 7.18-7.38 (5H, m)。質量分析値 (m/z) 463 (M<sup>+</sup>)。

得られたエステル化合物2.15gをメタノール40mLに溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液7mLを加えて、一夜放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、塩酸を加えて酸性とした。析出する油状物をクロロホルムで抽出し、水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、4-(シス-ヘキシドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-(2-フェニルエトキシ)フェニル]メチルブタン酸1.50gを得た。融点100~102°C。

270MHz  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)  
 1.19-1.62 (8H, m), 2.00-2.30 (3H, m), 2.39-2.47 (1H, m), 2.59-3.48 (9H, m), 4.14 (2H, t, J=6.6Hz), 6.84 (2H, d, J=8.6Hz), 7.07 (2H, d, J=8.6Hz), 7.16-7.40 (5H, m), 12.09 (1H, brs)。質量分析値 (m/z) 435 (M<sup>+</sup>)。

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	74.35	7.68	3.28
計算値	74.45	7.64	3.22

ルエンスルホニルクロリド1.14gをシクロロメタン15mLに溶解し、トリエチルアミン0.98mLを加

え室温にて一夜放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をアセトニトリル30 mlに溶解し、4-(シス-ヘキサヒドロイソイソイントリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシフェニル)メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル<sub>1</sub>、8.0 gおよび炭酸カリウム1.04 gを加え、一夜還流した。反応液を濾縮後、水と酢酸エチルに分配し、有機層を5%ケン酸水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し2-[4-(2-シクロヘキシルエトキシ)フェニル]メチル-4-(シス-ヘキサヒドロイソイソイントリン-2-イル)-4-オキソブタン酸エチルエステル<sub>2</sub>、3.4 gを油状物として得た。

270MHz  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm)  
 0. 86-1. 06 (2H, m), 1. 12-1. 82  
 (22H, m), 2. 07-2. 32 (3H, m),  
 2. 50-2. 82 (2H, m), 2. 95 (1H, d  
 d,  $J = 6. 6, 13. 9\text{Hz}$ ), 3. 08-3. 47  
 (5H, m), 3. 96 (2H, t,  $J = 6. 6\text{Hz}$ ),  
 4. 10 (2H, q,  $J = 7. 3\text{Hz}$ ), 6. 8  
 0 (2H, d,  $J = 8. 6\text{Hz}$ ), 7. 07 (2H, s)

元素分析値:  $C_2, H_3, NO_6$  として

C (%)

### 【0089】实施例3：

p-トルエンスルホン酸 2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチルエステル3.62gをアセトニトリル6.0mLに溶解し、4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシフェニル)メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル3.78gおよび炭酸カリウム1.45gを加え、一夜還流した。反応液を濾絞後、水と酢酸エチルに分配し、有機層を5%塩酸および餌和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(扇開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=3:2)で精製し4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-(2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エトキシ)フェニル]メチルブタン酸エチルエステル2.34gを油状物として得た。

27.0 MHz  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm)  
 1. 18 (3H, t,  $J = 7.3\text{ Hz}$ ), 1. 30-  
 1. 64 (8H, m), 2. 06-2. 31 (3H,  
 m), 2. 52-2. 80 (2H, m), 2. 94 (1  
 H, dd,  $J = 6.6, 13.2\text{ Hz}$ ), 3. 07-  
 3. 45 (7H, m); 4. 12 (2H, q,  $J = 7.$   
 3Hz), 4. 16 (2H, q,  $J = 6.6\text{ Hz}$ ).

元素分析値: C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>F<sub>4</sub>NO<sub>6</sub>として

\* d,  $J = 8, 6$  Hz)。質量分析值 ( $m/z$ ) 469 ( $M^+$ )。

得られたエステル化合物1.50 gをメタノール30 mlに溶解し、2 N水酸化ナトリウム水溶液5 mlを加えて、一夜放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、塩酸を加えて酸性とした。析出する油状物をクロロホルムで抽出し水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-(2-シクロヘキシルエトキシ)フェニル]メチルブタン酸1.19 gを得た。融点114~116°C。

1

270MHz  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm)  
 0. 86-1. 05 (2H, m), 1. 10-1. 83  
 (19H, m), 2. 07-2. 29 (2H, m),  
 2. 39-2. 47 (2H, m), 2. 62-2. 80  
 (1H, m), 2. 96 (1H, dd,  $J=5. 5,$   
 $9. 9\text{Hz}$ ), 3. 00-3. 49 (5H, m), 3.  
 95 (2H, t,  $J=6. 6\text{Hz}$ ), 6. 82 (2H,  
 d,  $J=8. 6\text{Hz}$ ), 7. 08 (2H, d,  $J=8.$   
 $6\text{Hz}$ ), 9. 60 (1H, brs). 質量分析値 (m/z) 441 (M $^+$ ).

H (%) N (%)

(H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.46 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.57 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz). 质量分析值 ( $m/z$ ) 531 (M<sup>+</sup>)。

39 得られたエスチル化合物2. 2 gをメタノール60 mLに溶解し、2 N水酸化ナトリウム水溶液6 mLを加えて、一夜放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、塩酸を加えて酸性とした。析出する油状物をクロロホルムで抽出し水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エトキシ]フェニル]メチルブタン酸1. 46 gを得た。融点120~122°C。

49 270MHz  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , pp m) 1. 14-1. 59 (8H, m), 1. 97-2. 30 (3H, m), 2. 38-2. 56 (1H, m), 2. 59-3. 00 (3H, m), 3. 07-3. 45 (6H, m), 4. 20 (2H, q,  $J=7. 3\text{Hz}$ ), 6. 84 (2H, d,  $J=8. 6\text{Hz}$ ), 7. 08 (2H, d,  $J=8. 6\text{Hz}$ ), 7. 55 (2H, d,  $J=7. 9\text{Hz}$ ), 7. 67 (2H, d,  $J=7. 9\text{Hz}$ ), 12. 10 (1H, brs)。質量分析值 ( $m/z$ ) 503 ( $M^+$ )。

67

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	66.68	6.49	2.76
計算値	66.79	6.41	2.78

## 【0090】実施例3-2

4-トリフルオロメチルベンジルブロミド0.93mLをアセトニトリル30mLに溶解し、4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシフェニル)メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル1.80gおよび炭酸カリウム1.38gを加え、一夜還流した。反応液を濃縮後、水と酢酸エチルに分配し、有機層を5%塩酸および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-[(4-トリフルオロメチルフェニル)メトキシ]フェニル]メチルブタン酸エチルエステル2.33gを油状物として得た。

270MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
 1.11-1.21 (3H, m), 1.29-1.62 (8H, m), 2.08-2.33 (3H, m), 2.53-2.82 (2H, m), 2.95 (1H, dd, J=5.6, 13.9Hz), 3.10-3.46 (5H, m), 4.03-4.18 (2H, m), 5.10 (2H, s), 6.88 (2H, d, J=8.6Hz), 7.10 (2H, d, J=8.6Hz), 7.5\*

元素分析値: C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	66.07	6.17	2.89
計算値	66.25	6.18	2.86

## 【0091】実施例3-3

p-トルエンスルホン酸 3-(4-トリフルオロメチルフェニル)プロピルエステル3.5gをアセトニトリル60mLに溶解し、4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシフェニル)メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル2.87gおよび炭酸カリウム1.66gを加え、一夜還流した。反応液を濃縮後、水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=3:2)で精製し4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-[(3-(4-トリフルオロメチルフェニル)プロポキシ)フェニル]メチルブタン酸エチルエステル2.68gを油状物として得た。

270MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
 1.18 (3H, t, J=7.9Hz), 1.30-1.65 (8H, m), 2.05-2.33 (5H, m), 2.52-3.00 (5H, m), 3.11-3.48 (5H, m), 3.93 (2H, q, J=8.

68

\*4 (2H, d, J=8.6Hz), 7.64 (2H, d, J=8.6Hz)。質量分析値(m/z) 517 (M<sup>+</sup>)。

得られたエステル化合物2.23gをメタノール80mLに溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液8.6mLを加えて、一夜放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸を加えて酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-[(4-トリフルオロメチルフェニル)メトキシ]フェニル]メチルブタン酸1.65gを得た。融点125~126°C。

270MHz  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)  
 1.20-1.61 (8H, m), 2.00-2.31 (3H, m), 2.41-3.00 (4H, m), 3.10-3.40 (4H, m), 5.19 (2H, s), 6.94 (2H, d, J=8.6Hz), 7.11 (2H, d, J=8.6Hz), 7.66 (2H, d, J=7.9Hz), 7.76 (2H, d, J=7.9Hz), 12.10 (1H, brs)。質量分析値(m/z) 489 (M<sup>+</sup>)。

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	66.07	6.17	2.89
計算値	66.25	6.18	2.86

6Hz), 4.10 (2H, q, J=7.9Hz), 6.79 (2H, d, J=8.6Hz), 7.08 (2H, d, J=8.6Hz), 7.31 (2H, d, J=7.9Hz), 7.54 (2H, d, J=7.9Hz)。質量分析値(m/z) 545 (M<sup>+</sup>)。

得られたエステル化合物2.58gをメタノール87mLに溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液8.7mLを加えて、一夜放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸を加えて酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-[(3-(4-トリフルオロメチルフェニル)プロポキシ)フェニル]メチルブタン酸2.20gを得た。融点124~125°C。

270MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
 1.20-1.66 (8H, m), 2.03-2.30 (5H, m), 2.38-2.56 (2H, m), 2.64-3.50 (8H, m), 3.93 (2H, q, J=6.6Hz), 6.82 (2H, d, J=7.9H

z), 7. 09 (2H, d, J = 7. 9 Hz), 7. 31 (2H, d, J = 7. 9 Hz), 7. 54 (2H, d, J = 7. 9 Hz), 12. 10 (1H, br s)。\*

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	67. 34	6. 72	2. 73
計算値	67. 30	6. 62	2. 71

[0092] 実施例34

(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(1-インドリル)エトキシ]ベンシリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル2. 55 gをエタノール50 mLに溶解し、10%バラジウム-炭素1 gの存在下、室温にて3気圧の水素下で搅拌した。触媒を滤去後、滤液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル=7: 3)で精製し4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(1-インドリル)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル1. 38 gを黄色油状物として得た。

270MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
1. 14-1. 20 (3H, m), 1. 25-1. 66 (8H, m), 2. 04-2. 30 (3H, m), 2. 50-2. 80 (2H, m), 2. 93 (1H, dd, J = 6. 6, 13. 9 Hz), 3. 08-3. 50 (5H, m), 4. 03-4. 16 (2H, m), 4. 25 (2H, t, J = 6. 9 Hz), 4. 51 (2H, t, J = 6. 9 Hz), 6. 51 (1H, d, J = 3. 3 Hz), 6. 75 (2H, d, J = 8. 6 Hz), 7. 09\*

元素分析値: C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> · 1/4H<sub>2</sub>Oとして

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	72. 92	7. 25	5. 89
計算値	72. 70	7. 26	5. 89

[0093] 実施例35

2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エタノール1. 50 gおよびp-トルエンスルホニルクロリド1. 54 gをジクロロメタン40 mLに溶解し、トリエチルアミン1. 24 mLを加え室温にて一夜放置した。反応液を水で洗净後、硫酸マグネシウムで乾燥し、滤液を留去した。残渣をアセトニトリル40 mLに溶解し、4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシフェニル)メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル2. 21 gおよび炭酸カリウム1. 28 gを加え、一夜返流した。反応液を濃縮後、水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗净し、硫酸マグネシウムで乾燥した。滤液を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル=1: 1)で精製し4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル1. 90 gを油状物として得た。

\* 質量分析値 (m/z) 517 (M<sup>+</sup>)。元素分析値: C

<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>として

270MHz <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)  
1. 15-1. 60 (8H, m), 1. 96-2. 28 (3H, m), 2. 37-3. 45 (8H, m), 4. 25 (2H, t, J = 5. 3 Hz), 4. 55 (2H, t, J = 5. 3 Hz), 6. 44 (1H, d, J = 2. 6 Hz), 6. 79 (2H, d, J = 8. 6 Hz), 6. 95-7. 18 (4H, m), 7. 41 (1H, d, J = 3. 3 Hz), 7. 53 (1H, d, J = 8. 6 Hz), 12. 06 (1H, br s),

10 得られた化合物1. 1 gをメタノール45 mLに溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液4. 5 mLを加えて、一夜放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸を加えて酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、水で洗净後、硫酸マグネシウムで乾燥した。滤液を留去し、4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(1-インドリル)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸0. 96 gを得た。融点126~128°C。

270MHz <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)  
1. 15-1. 60 (8H, m), 1. 96-2. 28 (3H, m), 2. 37-3. 45 (8H, m), 4. 25 (2H, t, J = 5. 3 Hz), 4. 55 (2H, t, J = 5. 3 Hz), 6. 44 (1H, d, J = 2. 6 Hz), 6. 79 (2H, d, J = 8. 6 Hz), 6. 95-7. 18 (4H, m), 7. 41 (1H, d, J = 3. 3 Hz), 7. 53 (1H, d, J = 8. 6 Hz), 12. 06 (1H, br s),

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	72. 92	7. 25	5. 89
計算値	72. 70	7. 26	5. 89

270MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)

1. 13-1. 62 (11H, m), 2. 07-2. 31 (3H, m), 2. 37 (3H, s), 2. 50-2. 82 (2H, m), 2. 89-3. 00 (3H, m), 3. 08-3. 45 (5H, m), 4. 02-4. 17 (2H, m), 4. 22 (2H, t, J = 6. 6 Hz), 6. 81 (2H, d, J = 8. 6 Hz), 7. 06 (2H, d, J = 8. 6 Hz), 7. 37-7. 46 (3H, m), 7. 93-8. 03 (2H, m)。質量分析値 (m/z) 544 (M<sup>+</sup>)。

得られたエステル化合物1. 9 gをメタノール80 mLに溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液7. 4 mLを加えて、一夜放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸を加えて酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、水で洗净後、硫酸マグネシウムで乾燥した。滤液を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: クロロホルム: メタノール=25: 1)で精製し4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル1. 90 gを油状物として得た。

59

71

ル-4-オキソジル]エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸1.36gを得た。融点118~120℃。

270MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
 1.23-1.62 (11H, m), 2.06-2.26 (3H, m), 2.37 (3H, s), 2.40-2.52 (2H, m), 2.70 (1H, dd, J=\*

元素分析値: C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	71.93	7.14	5.42
計算値	72.07	7.02	5.42

[0094] 実施例36

2-ビリジンエタノール0.74gおよびヨートルエンスルホニルクロリド1.24gをジクロロメタン30mLに溶解し、トリエチルアミン1.7mLを加え室温にて一夜放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をアセトニトリル30mLに溶解し、4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシフェニル)メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル1.80gおよび炭酸カリウム1.04gを加え、一夜還流した。反応液を濃縮後、水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル=1:1)で精製し4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-[2-(2-ビリジル)エトキシ]フェニル]メチルブタン酸エチルエステル0.60gを油状物として得た。

270MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
 1.12-1.64 (11H, m), 2.07-2.32 (3H, m), 2.52-2.81 (2H, m), 2.94 (1H, dd, J=6.6.13.2Hz), 3.08-3.44 (7H, m), 4.02-4.17 (2H, m), 4.34 (2H, t, J=6.6H) \*

元素分析値: C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	71.27	7.45	6.42
計算値	71.53	7.39	6.42

[0095] 原料製造例8

4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシフェニル)メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル1.80gをDMF10mLに溶解し、水蒸化ナトリウム(60%結晶含有)0.22gを室温にて加え30分攪拌した。反応液を0℃に冷却し、メタンスルホン酸2-(N-メチル-第3級ブトキシカルボニルアミノ)エチルエステル1.52gを加え、80℃にて一夜攪拌した。反応液を水と酢酸エチルに分配し、有機層を5%クエン酸水溶液および敵和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去

\* 9.2, 11.9Hz), 2.87-3.48 (8H, m), 4.21 (2H, t, J=6.6Hz), 6.83 (2H, d, J=8.6Hz), 7.07 (2H, d, J=8.6Hz), 7.32-7.47 (3H, m), 7.94-7.99 (2H, m)。質量分析値(m/z) 517 (M<sup>+</sup>)。

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	71.93	7.14	5.42
計算値	72.07	7.02	5.42

\* 2), 6.81 (2H, d, J=8.6Hz), 7.06 (2H, d, J=8.6Hz), 7.10-7.29 (2H, m), 7.58-7.67 (1H, m), 8.55 (1H, d, J=3.6Hz)。質量分析値(m/z) 464 (M<sup>+</sup>)。

得られたエステル化合物0.60gをメタノール30mLに溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液2.6mLを加えて、一夜放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸を加えて酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-[2-(2-ビリジル)エトキシ]フェニル]メチルブタン酸0.34gを得た。融点105~106℃。

270MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
 1.23-1.64 (8H, m), 2.06-2.27 (3H, m), 2.36-2.52 (2H, m), 2.63-2.79 (1H, m), 2.89-3.47 (8H, m), 4.31 (2H, t, J=6.6Hz), 6.82 (2H, d, J=8.6Hz), 7.08 (2H, d, J=8.6Hz), 7.13-7.32 (2H, m), 7.59-7.69 (1H, m), 8.56 (1H, d, J=4.6Hz)。質量分析値(m/z) 436 (M<sup>+</sup>)。

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	71.27	7.45	6.42
計算値	71.53	7.39	6.42

40. し. 残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: クロロホルム: メタノール=100:1)で精製し4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(N-第3級ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル1.22gを油状物として得た。得られた化合物1.7gを4N塩酸-シオキサン溶液10mLに溶解し、5時間室温にて放置した。反応液を濃縮後、エーテルを加えて良く振り混ぜ、溶媒を留去した。この操作を4回繰り返し4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(N-メチル-第3級ブトキシカルボニル)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル1.22gを得た。

チルアミノ)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル塩酸塩1.35gを得た。

[0096] 実施例37

4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(メチルアミノ)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル塩酸塩1.35g、2-クロロベンズオキサゾール0.34mL、およびトリエチルアミン1.3mLをTHF 20mLに加え、一夜室温にて攪拌した。析出する結晶を遠過し、滤液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム:メタノール=50:1)で精製し4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(N-メチル-N-(2-ベンズオキサゾリル)アミノ)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル1.58gを油状物として得た。

270MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
 1.18 (3H, t, J=7.3Hz), 1.30-1.64 (8H, m), 2.06-2.31 (3H, m), 2.52-2.80 (2H, m), 2.94 (1H, dd, J=6.6, 13.2Hz), 3.07-3.46 (8H, m), 3.94 (2H, q, J=5.3Hz), 4.03-4.16 (2H, m), 4.24 (2H, q, J=5.3Hz), 6.77-6.81 \*

元素分析値: C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	68.46	7.06	8.21
計算値	68.89	6.98	8.31

[0097] 実施例38

4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(メチルアミノ)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル塩酸塩1.8g、2-クロロビリジン2.5gを120°Cにて一夜攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=7:3)で精製し4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-[2-(N-メチル-2-ビリジルアミノ)エトキシ]フェニル]メチルブタン酸エチルエステル1.58gを油状物として得た。

270MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
 1.18 (3H, t, J=7.3Hz), 1.29-1.65 (8H, m), 2.07-2.33 (3H, m), 2.51-2.80 (2H, m), 2.94 (1H, dd, J=6.6, 13.9Hz), 3.96 (2H, q, J=5.9Hz), 4.03-4.18 (4H, m), 6.80 (2H, d, J=8.6Hz), 7.05 (2H, d, J=8.6Hz), 7.40-7.49 (1H, m), 8.11-8.16 (1H, m)。質量分析値(m/z) 493 (M<sup>+</sup>)。

得られたエステル化合物0.55gをメタノール20mL

\* (2H, m), 6.95-7.25 (5H, m), 7.35 (1H, d, J=7.9Hz)。質量分析値(m/z) 533 (M<sup>+</sup>)。

得られたエステル化合物1.5gをメタノール40mLに溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液4.2mLを加えて、一夜放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸を加えて酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(N-メチル-N-(2-ベンズオキサゾリル)アミノ)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸1.13gを得た。融点150~152°C。

270MHz  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)  
 1.19-1.60 (8H, m), 2.00-2.27 (3H, m), 2.37-2.52 (2H, m), 2.60-2.98 (3H, m), 3.05-3.30 (6H, m), 3.88 (2H, q, J=5.3Hz), 4.22 (2H, q, J=5.3Hz), 6.84 (2H, t, J=8.6Hz), 6.92-7.15 (4H, m), 7.27 (1H, d, J=7.3Hz), 7.37 (1H, d, J=8.9Hz), 7.40 (1H, brs), 7.45-7.52 (1H, m), 8.07 (1H, dd, J=2.0, 5.3Hz)

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	68.46	7.06	8.21
計算値	68.89	6.98	8.31

しに溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液2.0を加え、室温にて一夜放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸を加えて酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム:メタノール=2.5:1)で精製し4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-[2-(N-メチル-N-(2-ビリジル)アミノ)エトキシ]フェニル]メチルブタン酸100mgを得た。融点117~120°C。

270MHz  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)  
 1.20-1.60 (8H, m), 2.00-2.28 (3H, m), 2.38-2.52 (1H, m), 2.66-2.98 (3H, m), 3.07 (3H, s), 3.09-3.36 (5H, m), 3.89 (2H, q, J=5.9Hz), 4.10 (2H, q, J=5.9Hz), 6.55-6.65 (2H, m), 6.84 (2H, t, J=8.6Hz), 7.07 (1H, d, J=8.6Hz), 7.45-7.52 (1H, m), 8.07 (1H, dd, J=2.0, 5.3Hz), 8.10 (1H, brs)。

元素分析値:  $C_{22}H_{31}N_2O_2 \cdot 1/4H_2O$  として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	69.18	7.65	8.87
計算値	68.98	7.61	8.94

## 【0098】実施例39

4-(シス-ヘキサヒドロイソイントリン-2-イル)-2-[4-[2-(メチルアミノ)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル塩酸塩 1.0g, ベラルゴン酸0.35g, およびトリエチルアミン1.2mLをDMF 10mL溶解し, 0°CにてBOP試薬1.07gを加え, 一夜室温にて攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル=1:2)で精製し4-(シス-ヘキサヒドロイソイントリン-2-イル)-2-[4-[2-(N-メチル-N-ノナノイルアミノ)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル0.61gを得た。

270MHz  $^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) 0.87 (3H, t, J=6.6Hz), 1.12-1.70 (23H, m), 2.10-2.47 (5H, m), 2.52-2.83 (2H, m), 2.87-3.00 (1H, m), 3.10-3.44 (8H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 4.00-4.17 (4H, m), 6.72-6.82 (2H, \*).

元素分析値:  $C_{22}H_{31}N_2O_2 \cdot 1/4H_2O$  として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	69.94	9.23	5.17
計算値	69.83	9.17	5.25

## 【0099】実施例40

2-(5-エチル-2-ビリジル)エタノール0.91g, p-トルエンスルホニルクロリド1.25g, およびトリエチルアミン1.7mLをジクロロメタン30mLに溶解し一夜放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(ヘキサン: 酢酸エチル=1:1)により精製し(E)-2-[4-[2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ]ベンジリデン]-4-(シス-ヘキサヒドロイソイントリン-2-イル)-4-オキソブタン酸エチルエステル1.79g, 炭酸カリウム1.38gを加え、一晩還流した。反応液を濃縮後、残渣を水と酢酸エチルに分配し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(ヘキサン: 酢酸エチル=1:1)により精製し(E)-2-[4-[2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ]ベンジリデン]-4-(シス-ヘキサヒドロイソイントリン-2-イル)-4-オキソブタン酸エチルエステル1.09gを得た。

270MHz  $^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)

1.20-1.67 (14H, m), 2.13-2.3

\*m), 7.01-7.12 (2H, m)。質量分析値 (m/z) 533 (M<sup>+</sup>)。

得られたエステル化合物0.60gをメタノール1.5mLに溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液1.5mLを加えて、一夜放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、塩酸を加えて酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: クロロホルム: メタノール=25:1)で精製し4-(シス-ヘキサヒドロイソイントリン-2-イル)-2-[4-[2-(N-メチル-N-ノナノイルアミノ)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸0.41gを得た。融点82~85°C。

270MHz  $^1H$ -NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 0.85 (3H, t, J=6.6Hz), 1.10-1.60 (20H, m), 2.00-2.55 (6H, m), 2.60-3.45 (10H, m), 3.51-3.71 (2H, m), 3.95-4.12 (4H, m), 6.84 (2H, d, J=8.6Hz), 7.08 (2H, d, J=8.6Hz), 12.10 (1H, brs)。

元素分析値:  $C_{22}H_{31}N_2O_2 \cdot 1/4H_2O$  として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	69.94	9.23	5.17
計算値	69.83	9.17	5.25
	5 (2H, m), 2.63 (2H, q, J=7.9Hz), 3.23 (2H, t, J=6.6Hz), 3.36-3.58 (6H, m), 4.24 (2H, q, J=7.3Hz), 4.36 (2H, d, J=6.6Hz), 6.90 (2H, d, J=8.6Hz), 7.18 (1H, d, J=7.9Hz), 7.39 (2H, d, J=8.6Hz), 7.45 (1H, dd, J=2.0, 7.9Hz), 7.85 (1H, s), 8.39 (1H, d, J=2.0Hz)。		
			質量分析値 (m/z) 490 (M <sup>+</sup> )。

得られたエステル化合物1.08gをメタノール30mLに溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液3.3mLを加えて、4時間放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、塩酸を加えて酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: クロロホルム: メタノール=25:1)で精製し(E)-2-[4-[2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ]ベンジリデン]-4-(シス-ヘキサヒドロイソイントリン-2-イル)-4-オキソブタン酸0.59gを得た。

77  
0. 80 gを得た。融点150~151°C。  
270MHz  $^1$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
1. 25 (3H, t, J=7. 9Hz), 1. 28-  
1. 68 (8H, m), 2. 14-2. 36 (2H,  
m), 2. 65 (2H, q, J=7. 9Hz), 3. 2  
7 (2H, t, J=6. 6Hz), 3. 31-3. 56  
(6H, m), 4. 38 (2H, q, J=6. 6Hz) \*

元素分析値: C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	72. 49	7. 36	5. 97
計算値	72. 70	7. 41	6. 06

[0100] 実施例41

(E)-3-エトキシカルボニル-4-[2-(1-イソブチリル)エトキシ]フェニル-3-ブテン酸6. 5 g, シス-ヘキサヒドロイソインドリン塩酸塩2. 67 g, およびトリエチルアミン6. 9mLをDMF 65mLに溶解し, 0°CにてBOP試薬7. 66 gを加え室温にて一夜攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配し, 有機層を5%クエン酸水溶液, 鮫和炭酸水素ナトリウム水溶液, および食塩水で洗浄後, 硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し, 残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル=3: 2)で精製し(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(1-イソブチリル)エトキシ]ベンシリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル4. 31 gを得た。融点131~132°C。

270MHz  $^1$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
1. 25-1. 70 (11H, m), 2. 04-2. 38 (2H, m), 2. 30-2. 59 (6H, m), 4. 17-4. 33 (4H, m), 4. 53 (2H, t, J=5. 9Hz), 6. 51 (1H, d, J=2. 6Hz), 6. 83 (2H, d, J=8. 6Hz), \*

元素分析値: C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	73. 41	6. 82	5. 87
計算値	73. 70	6. 83	5. 93

[0101] 実施例42

(E)-3-エトキシカルボニル-4-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]-3-ブテン酸10 g, シス-ヘキサヒドロイソインドリン塩酸塩4. 18 gおよびトリエチルアミン6. 4mLをDMF 200mLに溶解し, BOP試薬11. 2 gを0°Cにて加えた。同温で3時間攪拌した後, 反応液を希塩酸と酢酸エチルに分配し, 有機層を鮫和炭酸水素ナトリウム水溶液および鮫和食塩水で洗浄し, 硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し, 残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル=3: 2)で精製し(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エ

78  
\*2), 4. 38 (2H, d, J=6. 6Hz), 6. 94 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 21 (1H, d, J=7. 9Hz), 7. 35 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 50 (1H, dd, J=2. 0, 7. 9Hz), 7. 84 (1H, s), 8. 48 (1H, d, J=2. 0Hz)。質量分析値(m/z) 490 (M<sup>+</sup>)。

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	72. 49	7. 36	5. 97
計算値	72. 70	7. 41	6. 06

\*7. 05-7. 46 (6H, m), 7. 63 (1H, d, J=7. 9Hz), 7. 83 (1H, s)。質量分析値(m/z) 500 (M<sup>+</sup>)。

得られた化合物0. 73 gをエタノール20mLに溶解し, 2N水酸化カリウム水溶液1. 5mLを加えて, 一夜還流した。反応液を濃縮後, 残渣を水に溶解し, クエン酸を加えて酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し, 水で洗浄後, 硫酸マグネシウムで乾燥した。20 溶媒を留去し, (E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(1-イソブチリル)エトキシ]ベンシリデン]-4-オキソブタン酸0. 53 gを得た。融点154~156°C。

270MHz  $^1$ H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)  
1. 22-1. 69 (8H, m), 2. 07-2. 33 (2H, m), 3. 14-3. 57 (6H, m), 4. 32 (2H, t, J=5. 3Hz), 4. 57 (2H, t, J=5. 3Hz), 6. 44 (1H, d, J=3. 3Hz), 6. 91 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 96-7. 18 (2H, m), 7. 30-7. 60 (5H, m), 7. 65 (1H, s), 12. 30 (1H, brs)。

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	73. 41	6. 82	5. 87
計算値	73. 70	6. 83	5. 93

トキシ]ベンシリデン]-4-オキソブタン酸エチルエ

ステル10. 2 gをアモルファスとして得た。

270MHz  $^1$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
1. 18-1. 70 (11H, m), 1. 93-2. 45 (7H, m), 2. 98 (2H, t, J=6. 6Hz), 3. 35-3. 61 (4H, m), 3. 69 (2H, q, J=7. 3Hz), 4. 17-4. 33 (2H, m), 6. 90 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 34-7. 50 (5H, m), 7. 85 (1H, s), 7. 92-8. 06 (2H, m)。質量分析値(m/z) 542 (M<sup>+</sup>)。

得られたエスチル化合物10 gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液5. 5mLをメタノール300mLに溶解し, 60°Cで1. 5時間攪拌した。反応液を濃縮後, 残渣を

水に溶解し、酢酸エチルで洗浄した。水層を希塩酸で酸性とし、析出する油状物をクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：クロロホルム：メタノール=100:0~97:3）で精製し（E）-4-（シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル）-2-[4-[2-（5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル）エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸5.7gを得た。融点118~120°C。

元素分析値：C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>として

	C (%)
実測値	72.15
計算値	72.35

[0102] 実施例4-3

(E)-3-エトキシカルボニル-4-[4-（4-フルオロベンジルオキシ）フェニル]-3-ブテン酸7.5g、シス-ヘキサヒドロイソインドリン塩酸塩3.0gおよびトリエチルアミン5.1mLをDMF100mLに溶解し、BOP試薬9.0gを氷冷下にて加えた。同温度で1.5時間攪拌した後、反応液を水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル=2:1）で精製し（E）-4-（シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル）-2-[4-（4-フルオロベンジルオキシ）ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル6.5gを淡黄色油状物として得た。

270MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)

1.25-1.70 (11H, m), 2.13-2.38 (2H, m), 3.36-3.72 (6H, m), 4.25 (2H, q, J=6.6Hz), 5.03 (2H, s), 6.90-7.13 (4H, m), 7.33\*

元素分析値：C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Fとして

	C (%)
実測値	71.73
計算値	71.38

[0103] 実施例4-4

p-トルエンスルホン酸 2-（4-トリフルオロメチルフェニル）エチルエステル2.06gをアセトニトリル30mLに溶解し、（E）-4-（シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル）-2-（4-ヒドロキシベンジリデン）-4-オキソブタン酸エチルエステル1.79g、炭酸カリウム1.38gを加え、一晩還流した。反応液を濃縮後、残渣を水と酢酸エチルに分配し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル=1:1）により精製し（E）-4-（シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル）-4-オキソ-2-[4-[2-（4-トリフルオロメチル

\* 270MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
1.30-1.69 (8H, m), 2.14-2.33 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.99 (2H, t, J=6.6Hz), 3.25-3.53 (6H, m), 4.26 (2H, t, J=6.6Hz), 6.90 (2H, d, J=8.6Hz), 7.29 (2H, d, J=8.6Hz), 7.36-7.48 (3H, m), 7.82 (1H, s), 7.93-8.01 (2H, m)。質量分析値 (m/z) 515 (M<sup>+</sup>)。

\*10 B<sup>+</sup>。

	H (%)	N (%)
実測値	6.67	5.33
計算値	6.66	5.44

\*-7.49 (4H, m), 7.86 (1H, s)。質量分析値 (m/z) 464 (M<sup>+</sup>)。

得られたエステル化合物6.5gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液21mLをメタノール100mLに溶解し、60°Cで2.5時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、エーテルで洗浄した。水層をクエン酸で酸性とし、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル=1:1）により精製し（E）-4-（シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル）-2-[4-（4-フルオロベンジルオキシ）ベンジリデン]-4-オキソブタン酸3.8gを白色粉末結晶として得た。融点160~162°C。

270MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
1.31-1.70 (8H, m), 2.16-2.38 (2H, m), 3.30-3.58 (6H, m), 5.04 (2H, s), 6.96 (2H, d, J=8.6Hz), 7.06 (2H, d, J=8.6Hz), 7.33-7.45 (4H, m), 7.88 (1H, s)。

	H (%)	N (%)
実測値	6.45	3.10
計算値	6.45	3.20

フェニル）エトキシ]ベンジリデン]ブタン酸エチルエステル1.79gを得た。

40 270MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
1.26 (3H, t, J=7.3Hz), 1.23-1.70 (8H, m), 2.13-2.37 (2H, m), 3.15 (2H, t, J=6.6Hz), 3.34-3.60 (6H, m), 4.16-4.30 (4H, m), 6.88 (2H, d, J=8.6Hz), 7.40 (2H, d, J=7.9Hz), 7.42 (2H, d, J=7.9Hz), 7.57 (2H, d, J=7.9Hz), 7.85 (1H, s)。質量分析値 (m/z) 529 (M<sup>+</sup>)。

50 得られたエステル化合物1.79gをメタノール50m

しに溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液5.0mLを加えて、60°Cで4時間放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、塩酸を加えて酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：クロロホルム：メタノール=25:1）にて精製し（E）-4-（シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル）-4-オキソ-2-[4-[2-（4-トリフルオロメチルフェニル）エトキシ]ベンシリデン]ブタン酸1.22gを得た。融点158~160°C。

元素分析値：C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>F<sub>4</sub>NO<sub>4</sub>として

実測値  
計算値

C (%)  
67.32  
67.05

H (%)  
5.97  
6.03

N (%)  
2.74  
2.79

【0104】実施例4-5

（E）-3-エトキシカルボニル-4-[2-（1-イソドリル）エトキシ]フェニル-3-ブテン酸3.5g、4-第3級ブチルビペリジン塩酸塩1.58g、およびトリエチルアミン2.5mLをDMF30mLに溶解し、0°CにてBOP試薬3.93gを加え一夜攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル=1:1）にて精製し（E）-4-（4-第3級ブチルビペリジン-1-イル）-2-[4-[2-（1-イソドリル）エトキシ]ベンシリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル2.8gを黄色油状物として得た。

270MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
0.87 (9H, s), 1.05-1.27 (3H, m), 1.31 (3H, t, J=7.3Hz), 1.65-1.78 (2H, m), 2.39-2.56 (1H, m), 2.87-3.05 (1H, m), 3.49 (2H, s), 3.86-4.00 (1H, m), 4.20-4.29 (4H, m), 4.52 (2H, t, J=5.3Hz), 4.62-4.78 (1H, m), 6.51 (1H, d, J=3.3Hz), 6.82 (2H, d, J=8.6Hz), 7.08-7.27 (5H, m), 7.40 (1H, d, J=8.6Hz), 7.63 (1H, d, J=7.9Hz), 7.81 (1H, s)。

元素分析値：C<sub>36</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>として

実測値  
計算値

C (%)  
73.74  
73.74

H (%)  
7.27  
7.24

N (%)  
5.79  
5.73

【0105】実施例4-6

4-トリフルオロメチルベンシリルブロミド0.85mLをアセトニトリル30mLに溶解し、（E）-4-（シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル）-2-[4-ヒドロキシベンシリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル1.79g、炭酸カリウム1.38gを

\*59°C。

270MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)

1.30-1.70 (8H, m), 2.12-2.37 (2H, m), 3.16 (2H, t, J=6.6Hz), 3.28-3.57 (6H, m), 4.19 (2H, t, J=6.6Hz), 6.88 (2H, d, J=8.6Hz), 7.36 (2H, d, J=8.6Hz), 7.40 (2H, d, J=8.6Hz), 7.57 (2H, d, J=7.9Hz), 7.86 (1H, s), 8.17 (1H, brs)。

元素分析値：C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>F<sub>4</sub>NO<sub>4</sub>として

実測値  
計算値

C (%)  
67.32  
67.05

H (%)  
5.97  
6.03

N (%)  
2.74  
2.79

\*59°C。質量分析値 (m/z) 516 (M<sup>+</sup>)。得られたエステル化合物2.7gをメタノール80mLに溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液7.8mLを加えて、60°Cで5時間放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、塩酸を加えて酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：クロロホルム：メタノール=25:1）にて精製し（E）-4-（4-第3級ブチルビペリジン-1-イル）-2-[4-[2-（1-イソドリル）エトキシ]ベンシリデン]-4-オキソブタン酸0.73gを得た。融点169~170°C。

270MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
0.87 (9H, s), 1.10-1.30 (3H, m), 1.60-1.80 (2H, m), 2.40-2.56 (1H, m), 2.87-3.03 (1H, m), 3.50 (2H, s), 3.82-3.96 (1H, m), 4.27 (2H, t, J=5.9Hz), 4.52 (2H, t, J=5.9Hz), 4.63-4.78 (1H, m), 6.51 (1H, d, J=3.3Hz), 6.82 (2H, d, J=8.6Hz), 7.08-7.32 (5H, m), 7.40 (1H, d, J=8.6Hz), 7.63 (1H, d, J=7.9Hz), 7.83 (1H, s), 8.11 (1H, brs)。

元素分析値：C<sub>36</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>として

実測値  
計算値

C (%)  
73.74  
73.74

H (%)  
7.27  
7.24

N (%)  
5.79  
5.73

加え、一晩還流した。反応液を濃縮後、残渣を水と酢酸エチルに分配し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル=7:3）により精製し（E）-4-（シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル）-4-オキソ-2-[4-（4-トリフル

オロメチルフェニル)メトキシベンシリデン]ブタン酸エチルエステル1.89gを得た。

270MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
 1. 30-1.70 (11H, m), 2. 14-2. 37 (2H, m), 3. 35-3. 62 (6H, m), 4. 25 (2H, q, J=7. 3Hz), 5. 14 (2H, s), 6. 95 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 46 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 55 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 65 (2H, d, J=7. 9Hz), 7. 86 (1H, s)。質量分析値 (m/z) 529 (M<sup>+</sup>)。

得られたエステル化合物1.89gをメタノール50mLに溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液5.5mLを加えて、60°Cで3時間放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、塩酸を加えて酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマト (展開溶媒: クロロホルム: メタノール=25: 1) で精製し (E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソイントリル-2-イル)-4-オキソ-2-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)メトキシベンシリデン]ブタン酸1.59gを得た。融点163~164°C。

元素分析値: C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>として

	C (%)
実測値	66. 11
計算値	66. 52

#### 【0106】実施例47

4-メトキシフェニルアルコール0.91g、p-トルエンスルホニルクロリド1.25g、およびトリエチルアミン1.7mLをジクロロメタン30mLに溶解し一晩放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をアセトニトリル30mLに溶解し、(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソイントリル-2-イル)-2-(4-ヒドロキシベンシリデン)-4-オキソブタン酸エチルエステル1.79g、炭酸カリウム1.38gを加え、一晩還流した。反応液を濃縮後、残渣を水と酢酸エチルに分配し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル=1. 1) により精製し (E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソイントリル-2-イル)-2-[4-[2-(4-メトキシフェニル)エトキシ]ベンシリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル2.4gを得た。

270MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
 1. 30-1.70 (11H, m), 2. 15-2. 39 (2H, m), 3. 04 (2H, t, J=7. 3Hz), 3. 36-3. 60 (6H, m), 3. 80 (3H, s), 4. 14 (2H, t, J=7. 3Hz), 4. 25 (2H, q, J=7. 3Hz), 6. 86 (2H, d, J=8. 6Hz), 6. 88 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 20 (2H, d, J=8. 6Hz) ※

元素分析値: C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub>として

	C (%)
実測値	72. 37
計算値	72. 55

#### 【0107】原料製造例9

\*ウムで乾燥した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマト (展開溶媒: クロロホルム: メタノール=25: 1) で精製し (E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソイントリル-2-イル)-4-オキソ-2-[4-(4-

トリフルオロメチルフェニル)メトキシベンシリデン]ブタン酸1.59gを得た。融点163~164°C。

270MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)

1. 30-1.70 (8H, m), 2. 13-2. 36 (2H, m), 3. 30-3. 57 (6H, m), 5.

10 14 (2H, s), 6. 96 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 38 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 54 (2H, d, J=7. 9Hz), 7. 88 (1H, s), 8. 10 (1H, br s)。質量分析値 (m/z) 487 (M<sup>+</sup>)。

H (%) N (%)

5. 66	2. 95
5. 79	2. 87

\*z), 7. 41 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 85 (1H, s)。質量分析値 (m/z) 491 (M<sup>+</sup>)。

得られたエステル化合物2.4gをメタノール80mLに溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液7.8mLを加えて、60°Cで4時間放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、塩酸を加えて酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマト (展開溶媒: クロロホルム: メタノール=25: 1) で精製し (E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソイントリル-2-イル)-2-[4-[2-(4-メトキシフェニル)エトキシ]ベンシリデン]-4-オキソブタン酸1.40gを得た。融点141~142°C。

270MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)

1. 30-1.70 (8H, m), 2. 15-2. 37 (2H, m), 3. 04 (2H, t, J=7. 3Hz), 3. 30-3. 56 (6H, m), 3. 79 (3H, s), 4. 14 (2H, t, J=7. 3Hz),

40 6. 86 (2H, d, J=8. 6Hz), 6. 89 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 19 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 35 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 87 (1H, s), 9. 10. (1H, br s)。

H (%) N (%)

7. 07	3. 12
7. 18	3. 02

50 エタノール20mLに金属ナトリウム0.42gを溶解

した後、こはく酸ジエチル3. 1mしおよび4-[2-(N-メチル-N-第3級ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ]ベンズアルデヒド3. 4gを加え、一夜還流した。反応液をクエン酸水溶液に注ぎ、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: クロロホルム: メタノール=100: 0~99: 1)で精製し、(E)-3-エトキシカルボニル-4-[4-[2-(N-メチル-N-第3級ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ]フェニル]-3-ブテン酸4. 3gを褐色油状物として得た。得られたカルボン酸4. 3gをシス-ヘキサヒドロイソインドリン塩酸塩1. 9gおよびトリエチルアミン2. 9mLをDMF 100mLに溶解し、BOP試薬5. 1gを氷冷下にて加えた。同温度で4時間攪拌した後、反応液を水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: クロロホルム)で精製し、(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(N-メチル-N-第3級ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル5. 1gを油状物として得た。得られたエステル化合物5. 1gを4N塩酸-ジオキサン溶液に溶解し、室温で3時間攪拌した。反応液を濃縮し、(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(メチルアミノ)エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル塩酸塩4. 4gを褐色無定形晶として得た。

## 【0108】実施例48

(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(メチルアミノ)エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル塩酸塩2. 2gおよびトリエチルアミン1. 5mLをTHF 20mLに溶解し、2-クロロベンズオキサゾール0. 74gのTHF溶液(20mL)を0°Cにて加えた。同温度で1. 5時間攪拌した後、室温に昇温し、3時間攪拌した。反応液を過濾し、滤液を濃縮した。残渣\*

元素分析値: C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>として

	C (%)
実測値	69. 00
計算値	69. 17

## 【0109】実施例49

(E)-3-エトキシカルボニル-4-[4-[2-(N-メチル-N-(2-ビリジル)アミノ)エトキシ]フェニル]-3-ブテン酸5. 1g、シス-ヘキサヒドロイソインドリン塩酸塩2. 4gおよびトリエチルアミン3. 6mLをDMF 100mLに溶解し、BOP試薬6. 5gを氷冷下にて加えた。同温度で5時間攪拌した後、反応液を水と酢酸エチルに分配し、有機層を水

\*をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: クロロホルム)で精製し、(E)-2-[4-[2-(N-メチル-N-(2-ベンズオキサゾリル)アミノ)エトキシ]ベンジリデン]-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソブタン酸エチルエステル1. 5gを淡黄色油状物として得た。

270MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
1. 23-1. 68 (11H, m), 2. 14-2. 38 (2H, m), 3. 32-3. 60 (9H, m), 3. 95 (2H, t, J=5. 3Hz), 4. 18-4. 32 (4H, m), 6. 88 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 00 (1H, dt, J=1. 3, 7. 9Hz), 7. 16 (1H, dt, J=1. 3, 7. 9Hz), 7. 25 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 35 (1H, d, J=7. 9Hz), 7. 44 (1H, dt, J=7. 9Hz), 7. 84 (1H, s)。質量分析値(m/z) 531 (M<sup>+</sup>)。

得られたエステル化合物1. 5gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液4. 2mLをメタノール50mLに溶解し、60°Cで5時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、エーテルで洗浄した。水層をクエン酸で酸性とした後、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで再結晶し、(E)-2-[4-[2-(N-メチル-N-(2-ベンズオキサゾリル)アミノ)エトキシ]ベンジリデン]-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソブタン酸0. 44gを白色粉末結晶として得た。融点190~192°C。

270MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
1. 27-1. 68 (8H, m), 2. 14-2. 34 (2H, m), 3. 23-3. 54 (9H, m), 3. 96 (2H, t, J=5. 3Hz), 4. 29 (2H, t), 6. 89 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 01 (1H, dt, J=1. 3, 7. 9Hz), 7. 16 (1H, dt, J=1. 3, 7. 9Hz), 7. 22-7. 38 (4H, m), 7. 81 (1H, s)。

C (%)	H (%)	N (%)
69. 00	6. 66	8. 33
69. 17	6. 66	8. 34

および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: クロロホルム)で精製し、(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(N-メチル-N-(2-ビリジル)アミノ)エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル6. 7gを得た。

270MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)

1. 22-1. 70 (11H, m), 2. 14-2. 37 (2H, m), 3. 14 (3H, s), 3. 35-3. 59 (6H, m), 3. 98 (2H, t, J=5. 3Hz), 4. 17-4. 30 (4H, m), 6. 48-6. 58 (2H, m), 6. 89 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 35-7. 49 (3H, m), 7. 85 (1H, s), 8. 15 (1H, dd, J=1. 3, 4, 6Hz)。質量分析値 (m/z) 491 (M<sup>+</sup>)。

得られたエステル化合物2. 5g および2N水酸化ナトリウム水溶液15. 2mLをメタノール100mLに溶解し、60°Cで4時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解した。クエン酸で酸性とした後、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液3. 9mLを加えて、4時間放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をアセトニトリル30mLに溶解し、(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシベンジリデン)-4-オキソブタン酸エチルエステル1. 79g、炭酸カリウム1. 38gを加え、一晩還流した。反応液を濃縮後、残渣を水と酢酸エチルに分配し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: クロロホルム: メタノール=25: 1)で精製し、(E)-2-[4-[2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エトキシ]ベンジリデン]-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソブタン酸エチルエステル1. 37gを得た。

270MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
1. 30-1. 70 (11H, m), 2. 13-2. 38 (2H, m), 3. 04 (2H, t, J=7. 3Hz), 3. 35-3. 61 (6H, m), 3. 86 (3H, s), 3. 88 (3H, s), 4. 06-4. 20 (4H, m), 6. 76-6. 85 (3H, m), 6. 89 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 42 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 86 (1H, s)。質量分析値 (m/z) 492 (M<sup>+</sup>)。

元素分析値: C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>として

	C (%)
実測値	69. 56
計算値	69. 95

#### [0110] 実施例50

3. 4-ジメトキシフェニルアルコール1. 13g、p-トルエンスルホニルクロリド1. 25g、およびトリエチルアミン1. 7mLをジクロロメタン30mLに溶解し一晩放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をアセトニトリル30mLに溶解し、(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシベンジリデン)-4-オキソブタン酸エチルエステル1. 79g、炭酸カリウム1. 38gを加え、一晩還流した。反応液を濃縮後、残渣を水と酢酸エチルに分配し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル=6: 4)により精製し(E)-2-[4-[2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エトキシ]ベンジリデン]-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソブタン酸エチルエステル1. 37gを得た。

270MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
1. 30-1. 70 (11H, m), 2. 13-2. 38 (2H, m), 3. 04 (2H, t, J=7. 3Hz), 3. 35-3. 61 (6H, m), 3. 86 (3H, s), 3. 88 (3H, s), 4. 06-4. 20 (4H, m), 6. 76-6. 85 (3H, m), 6. 89 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 42 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 86 (1H, s)。質量分析値 (m/z) 492 (M<sup>+</sup>)。

元素分析値: C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>として

	C (%)
実測値	70. 52
計算値	70. 57

#### [0111] 実施例51

(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-(メチルアミノ)エトキ

\* チル-ヘキサンで再結晶し、(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-(N-メチル-N-(2-ビリジル)アミノ)エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸1. 5gを淡黄色粉末結晶として得た。融点171~173°C。  
270MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
1. 21-1. 69 (8H, m), 2. 13-2. 36 (2H, m), 3. 14 (3H, s), 3. 26-3. 58 (6H, m), 3. 99 (2H, t, J=5. 9Hz), 4. 21 (2H, t, J=5. 9Hz), 6. 48-6. 62 (2H, m), 6. 89 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 32 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 46 (1H, dt, J=2. 0, 8. 6Hz), 7. 85 (1H, s), 8. 11-8. 21 (1H, m)。

H (%) N (%)

7. 19	8. 88
7. 18	9. 06

20※ 8. 9 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 42 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 86 (1H, s)。質量分析値 (m/z) 492 (M<sup>+</sup>)。

得られたエステル化合物1. 37gをメタノール40mLに溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液3. 9mLを加えて、4時間放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、塩酸を加えて酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: クロロホルム: メタノール=25: 1)で精製し、(E)-2-[4-[2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エトキシ]ベンジリデン]-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソブタン酸0. 97gを得た。融点142~143°C。

270MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
1. 30-1. 70 (8H, m), 2. 15-2. 38 (2H, m), 3. 05 (2H, t, J=7. 3Hz), 3. 30-3. 62 (6H, m), 3. 87 (3H, s), 3. 88 (3H, s), 4. 17 (2H, t, J=7. 3Hz), 6. 82 (3H, s), 6. 89 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 33 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 85 (1H, s), 9. 10 (1H, brs)。

H (%) N (%)

7. 26	2. 84
7. 15	2. 84

シ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル塩酸塩2. 2g およびトリエチルアミン1. 5mLを50THF 20mLに溶解し、2-クロロベンズチアゾール

0. 81 g の THF 溶液 (20 mL) を 0°C にて加え、3 時間攪拌した。反応液を通過し、滤液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト (展開溶媒: クロロホルム) で精製し (E) -4-(シス-ヘキサヒドロインソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(N-メチル-N-(2-ベンズチアゾリル)アミノ)エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸 0. 35 g を淡黄色粉末結晶として得た。融点 134~136°C。

270 MHz  $^1$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
 1. 22-1. 68 (8H, m), 2. 13-2. 33 (2H, m), 3. 30 (3H, s), 4. 01 (2H, t, J=5. 3 Hz), 4. 31 (2H, t, J=5. 3 Hz), 6. 90 (2H, d, J=8. 6 Hz), 7. 06 (1H, t, J=7. 9 Hz), 7. 23-7. 38 (3H, m), 7. 58 (2H, t, J=9. 2 Hz), 7. 84 (1H, s),

19

元素分析値: C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	66. 86	6. 47	7. 78
計算値	67. 03	6. 40	8. 09

## 【0112】実施例5 2

(E) -4-(シス-ヘキサヒドロインソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(N-メチルアミノ)エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル塩酸塩 2. 3 g、ペラルゴン酸 0. 81 g およびトリエチルアミン 1. 4 mL を THF 30 mL に溶解し、BOP 試薬 2. 3 g を氷冷下にて加えた。室温で 3 時間攪拌した後、反応液を水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (展開溶媒: クロロホルム) で精製し (E) -4-(シス-ヘキサヒドロインソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(N-メチル-N-ノナノイルアミノ)エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸 0. 76 g を淡黄色粉末結晶として得た。融点 90~92°C。

270 MHz  $^1$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
 0. 87 (3H, t, J=6. 6 Hz), 1. 18-1. 74 (22H, m), 2. 14-2. 47 (4H, m), 3. 15 (2H, s), 3. 31-3. 57 (5H, s), 3. 75 (2H, t, J=5. 3 Hz), 4. 15 (2H, t, J=5. 3 Hz), 6. 89 (2H, d, J=8. 6 Hz), 7. 36 (2H, d, J=8. 6 Hz), 7. 87 (1H, s),

30

元素分析値: C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	70. 68	8. 57	5. 38
計算値	70. 69	8. 80	5. 32

## 【0113】実施例5 3

(E) -3-エトキシカルボニル-4-[6-(2-フルオロフェニル)メトキシ-2-ナフチル]-3-ブテン酸 3. 0 g、シス-ヘキサヒドロインソインドリン塩酸塩 1. 31 g、およびトリエチルアミン 2. 3 mL を DMF 15 mL に溶解し、0°C にて BOP 試薬 3. 57 g を加え、一夜攪拌した。反応液を濃縮後、水と酢酸エチルに分配し、有機層を 5% クエン酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル = 7:

49 3) により精製し (E) -2-[6-(2-フルオロフェニル)メトキシナフタレン-2-イルメチレン]-4-(シス-ヘキサヒドロインソインドリン-2-イル)-4-オキソブタン酸エチルエステルを 1. 7 g 得た。

270 MHz  $^1$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
 1. 30-1. 70 (11H, m), 2. 13-2. 38 (2H, m), 3. 25-3. 67 (6H, m), 4. 29 (2H, q, J=7. 3 Hz), 5. 26 (2H, s), 7. 04-7. 39 (5H, m), 7. 48-7. 62 (2H, m), 7. 67-7. 80 (2H, m), 7. 87 (1H, s), 8. 03 (1H, m),

50

得られたエステル化合物1. 7 gをメタノール50mLに溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液5.0mLを加えて、65°Cにて4時間放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸を加えて酸性とした。析出する油状物をクロロホルムで抽出し、水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、酢酸エチルで結晶化し(E)-2-[6-(2-フルオロフェニル)メトキシナフタレン-2-イルメチレン]-4-(シス-\*)。

元素分析値: C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>FNO<sub>4</sub>・1/2H<sub>2</sub>Oとして

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	72.77	6.14	2.76
計算値	72.56	6.29	2.82

#### [0114] 実施例54

(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソイントリン-2-イル)-2-[4-[2-(メチルアミノ)エトキシ]ベンシリデン]-4-オキソブタン酸エチルエスチル塩酸塩2.3g、2.3gおよびトリエチルアミン1.4mLをTHF30mLに溶解し、BOP試薬2.3gを氷冷下にて加えた。室温で3時間攪拌した後、反応液を水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム)で精製し(E)-2-[4-[2-(N-メチル-N-(2,3-ジメトキシベンゾイル)アミノ)エトキシ]ベンシリデン]-4-(シス-ヘキサヒドロイソイントリン-2-イル)-4-オキソブタン酸エチルエスチル1.75gを淡黄色油状物として得た。得られたエステル化合物1.75gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液9.1mLをメタノール50mLに溶解し、60°Cで3時間攪拌した。反応※30

元素分析値: C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	67.37	7.21	4.75
計算値	67.62	6.96	5.09

#### [0115] 実施例55

(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソイントリン-2-イル)-2-[4-[2-(メチルアミノ)エトキシ]ベンシリデン]-4-オキソブタン酸エチル塩酸塩2.3g、ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸0.91gおよびトリエチルアミン1.4mLをTHF30mLに溶解し、BOP試薬2.3gを氷冷下にて加えた。室温で3時間攪拌した後、反応液を水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム)で精製し(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソイントリン-2-イル)-2-[4-[2-(N-メチル-N-ベンゾ[b]チオフェン-2-イルカルボニルアミノ)エトキシ]ベンシリデン]-4-オキソブタン酸エチル1.0gを淡黄色無定形固体として得た。得られたエ

#### \*ヘキサヒドリン-2-イル)-4-オキソブタン酸

1.11gを得た。融点188~189°C。  
270MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
1.30-1.70 (8H, m), 2.04-2.32 (2H, m), 3.15-3.60 (6H, m), 5.26 (2H, s), 7.05-7.45 (6H, m), 7.48-7.60 (1H, m), 7.65-7.78 (3H, m), 8.00 (1H, m).

C (%) H (%) N (%)

実測値	72.77	6.14	2.76
計算値	72.56	6.29	2.82

\*液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸で酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し、(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソイントリン-2-イル)-2-[4-[2-(N-メチル-N-(2,3-ジメトキシベンゾイル)アミノ)エトキシ]ベンシリデン]-4-オキソブタン酸1.1gを白色無定形固体として得た。

270MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
1.20-1.70 (8H, m), 2.17-2.38 (2H, m), 3.01 (3H, s), 3.22 (2H, s), 3.29-3.57 (4H, m), 3.80-4.06 (8H, m), 4.30 (2H, t, J=5.3Hz), 6.73-6.98 (4H, m), 7.08 (1H, t, J=7.9Hz), 7.24-7.39 (2H, m), 7.82-7.89 (1H, m).

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	67.37	7.21	4.75
計算値	67.62	6.96	5.09

ステル化合物1.0gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液5.2mLをメタノール50mLに溶解し、60°Cで6時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸で酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し、(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソイントリン-2-イル)-2-[4-[2-(N-メチル-N-ベンゾ[b]チオフェン-2-イルカルボニルアミノ)エトキシ]ベンシリデン]-4-オキソブタン酸0.62gを淡黄色粉末結晶として得た。融点105~107°C。

270MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
1.31-1.70 (8H, m), 2.17-2.38 (2H, m), 3.20-3.57 (9H, m), 3.98 (2H, t, J=5.3Hz), 4.18-4.33

93

9 (2H, m), 6. 93 (2H, d, J = 8. 6H  
2), 7. 23-7. 47 (4H, m), 7. 55 (1\*)

元素分析値: C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Sとして

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	67. 68	6. 29	4. 92
計算値	68. 11	6. 27	5. 12

[0116] 実施例56

p-トルエンスルホン酸 3-(4-トリフルオロメチルフェニル)プロピルエステル2. 15gをアセトニトリル30mLに溶解し、(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシベンジリデン)-4-オキソブタン酸エチルエステル1. 79g、炭酸カリウム1. 38gを加え、一晩還流した。反応液を濾過後、残渣を水と酢酸エチルに分配し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル=7:3)により精製し(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-[3-(4-トリフルオロメチルフェニル)プロポキシ]ベンジリデン]ブタン酸エチルエステル2. 17gを得た。

270MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) 1. 30-1. 70 (11H, m), 2. 06-2. 37 (4H, m), 2. 88 (2H, t, J = 7. 3H  
2), 3. 35-3. 62 (6H, m), 3. 97 (2H, t, J = 7. 3Hz), 4. 25 (2H, t, J = 7. 3Hz), 6. 88 (2H, d, J = 8. 6H  
2), 7. 32 (2H, d, J = 8. 6Hz), 7. 43 (2H, d, J = 8. 6Hz), 7. 54 (2H, m)

元素分析値: C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>4</sub>NO<sub>4</sub>として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	66. 91	6. 19	2. 67
計算値	66. 97	6. 30	2. 69

[0117] 実施例57

(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(メチルアミノ)エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル塩酸塩2. 3gおよびトリエチルアミン2. 1mLをTHF 30mLに溶解し、ベンゾイルクロリド0. 59mLを室温にて加えた。同温で3時間攪拌した後、反応液を水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: クロロホルム)で精製し(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-[N-メチル-N-ベンゾイルアミノ]エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル2. 1gを褐色油状物として得た。得られたエステル化合物2. 1gをメタノール50mLに溶解し、60°Cで3時間攪拌した。反応液を

94

\*H, s), 7. 75-7. 91 (3H, m)。

※d, J = 7. 9Hz), 7. 86 (1H, s)。質量分析値 (m/z) 543 (M<sup>+</sup>)。

得られたエステル化合物2. 15gをメタノール60mLに溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液6. 0mLを加えて、60°Cで5時間放置した。反応液を濾過後、残渣を水に溶解し、塩酸を加えて酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: クロロホルム: メタノール=25: 1)で精製し(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-[3-(4-トリフルオロメチルフェニル)プロポキシ]ベンジリデン]ブタン酸1. 56gを得た。融点179~1

26 80°C。  
270MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
1. 30-1. 70 (8H, m), 2. 03-2. 36 (4H, m), 2. 88 (2H, t, J = 7. 3H  
2), 3. 30-3. 56 (6H, m), 3. 98 (2H, t, J = 7. 3Hz), 6. 89 (2H, d, J = 8. 6Hz), 7. 32 (2H, d, J = 8. 6H  
2), 7. 35 (2H, d, J = 8. 6Hz), 7. 54 (2H, d, J = 7. 9Hz), 7. 86 (1H, s), 8. 17 (1H, brs)。

25H<sub>2</sub>Oとして

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	66. 91	6. 19	2. 67
計算値	66. 97	6. 30	2. 69

濾液後、残渣を水に溶解し、クエン酸で酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し、(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-[N-メチル-N-ベンゾイルアミノ]エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸1. 17gを淡黄色粉末結晶として得た。融点124~126°C。

270MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
1. 32-1. 71 (8H, m), 2. 17-2. 39 (2H, m), 3. 07-3. 23 (4H, brs),  
4. 30-4. 58 (5H, m), 3. 88-4. 01 (2H, m), 4. 26-4. 38 (2H, m), 6. 89-7. 00 (2H, m), 7. 31-7. 49 (7H, m), 7. 85 (1H, s)。

元素分析値:  $C_{28}H_{34}N_2O_1$  として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	70.73	6.90	5.59
計算値	71.00	6.99	5.71

## 【0118】実施例58

(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソイントリル-2-イル)-2-[4-[2-(メチルアミノ)エトキシ]ベンシリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル塩酸塩2.3gおよびトリエチルアミン2.1mLをTHF 30mLに溶解し、シクロヘキサンオイルクロリド0.68mLを室温にて加えた。同温で3時間攪拌した後、反応液を水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム)で精製し(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソイントリル-2-イル)-2-[4-[2-(N-メチル-N-シクロヘキサンオイルアミノ)エトキシ]ベンシリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル2.1gを得。得られたエステル化合物2.1gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液12.0mLをメタノール50mLに溶解し、60°Cで3時間\*

元素分析値:  $C_{28}H_{34}N_2O_1$  として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	70.10	7.99	5.51
計算値	70.13	8.12	5.64

## 【0119】実施例59

(E)-3-エトキシカルボニル-4-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]-3-ブテン酸1.5g、4-第3級ブチルビペリジン塩酸塩0.67gおよびトリエチルアミン0.96mLをDMF 30mLに溶解し、BOP試薬1.68gを0°Cにて加えた。室温で1時間攪拌した後、反応液を希塩酸と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム:メタノール=100:0~99.5:0.5)で精製し(E)-4-(4-第3級ブチルビペリジン-1-イル)-2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンシリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル1.4gを黄色無定形固体として得た。

270MHz  $^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
0.87 (9H, s), 1.12-1.28 (3H, m), 1.32 (3H, t, J=7.3Hz), 1.68-1.78 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.45-2.57 (1H, m), 2.98 (3H, t, J=6.6Hz), 3.52 (2H, s), 3.92-4.03 (1H, m), 4.21-4.31 (4H, m), 4.68-4.78 (1H, m), 6.89

\*攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸で酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し、(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソイントリル-2-イル)-2-[4-[2-(N-メチル-N-シクロヘキサンオイルアミノ)エトキシ]ベンシリデン]-4-オキソブタン酸1.31gを白色粉末結晶として得た。融点129~131°C。

270MHz  $^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
1.18-1.88 (18H, m), 2.17-2.39 (2H, m), 2.41-2.56 (1H, m), 3.18 (2H, s), 3.29-3.58 (7H, m), 3.74 (2H, t, J=5.3Hz), 4.14 (2H, t, J=5.3Hz), 6.89 (2H, d, J=8.6Hz), 7.32 (2H, d, J=8.6Hz), 7.84 (1H, s)。

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	70.10	7.99	5.51
計算値	70.13	8.12	5.64

(2H, d, J=8.6Hz), 7.31 (2H, d, J=8.6Hz), 7.39-7.48 (3H, m), 7.83 (1H, s), 7.94-8.02 (2H, m)。質量分析値 (m/z) 558 (M<sup>+</sup>)。得られたエステル化合物1.4gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液7.5mLをメタノール50mLに溶解し、60°Cで2時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸で酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し、(E)-4-(4-第3級ブチルビペリジン-1-イル)-2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンシリデン]-4-オキソブタン酸0.85gを淡黄色粉末結晶として得た。融点150~154°C。

270MHz  $^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
0.87 (9H, s), 1.11-1.29 (3H, m), 1.67-1.80 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.46-2.58 (1H, m), 2.99 (3H, t, J=6.6Hz), 3.53 (2H, s), 3.87-3.99 (1H, m), 4.26 (2H, t, J=6.6Hz), 4.67-4.78 (1H, m), 6.89 (2H, d, J=8.6Hz), 7.28 (2H, d, J=8.6Hz), 7.37-7.47 (3H, m), 7.84 (1H, s), 7.95

3-8. 01 (2H, m).

元素分析値:  $C_{22}H_{21}N_2O_4$  として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	72.23	7.19	5.06
計算値	72.43	7.22	5.28

## 【0120】実施例60

(E)-3-エトキシカルボニル-4-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]-3-ブテン酸1.5g、4-イソブロピルビペリジン塩酸塩0.62gおよびトリエチルアミン0.96mLをDMF 30mLに溶解し、BOP試薬1.68gを0°Cにて加えた。室温で3.5時間攪拌した後、反応液を希塩酸と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム:メタノール=100:0~99.5:0.5)で精製し、(E)-4-(4-イソブロピルビペリジン-1-イル)-2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル1.0gを黄色油状物として得た。

270MHz  $^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
 0.89 (6H, d, J=6.6Hz), 1.09-1.37 (6H, m), 1.40-1.54 (1H, m), 1.63-1.78 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.45-2.60 (1H, m), 2.98 (3H, t, J=6.6Hz), 3.52 (2H, s), 3.87-3.99 (1H, m), 4.17-4.30 (4H, m), 4.63-4.75 (1H, m), 6.89 (2H, d, J=8.6Hz), 7.31 (2H, d, J=8.6Hz), 7.36-7.47\*

元素分析値:  $C_{22}H_{21}N_2O_4 \cdot 0.75H_2O$  として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	70.21	6.82	5.01
計算値	70.23	7.13	5.28

## 【0121】実施例61

p-トルエンスルホン酸 3-(3,5-ジ第3級ブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピルエステル2.30gをアセトニトリル30mLに溶解し、(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシベンジリデン)-4-オキソブタン酸エチルエステル1.79g、炭酸カリウム2.07gを加え、一夜還流した。反応液を濃縮後、残渣を水と酢酸エチルに分配し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=1:1)により精製し、(E)-2-[4-(3-(3,5-ジ第3級ブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロポキシ)ベンジリデン]-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-

270MHz  $^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
 0.89 (6H, d, J=6.6Hz), 1.07-1.35 (3H, m), 1.38-1.55 (1H, m), 1.62-1.81 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.48-2.63 (1H, m), 2.99 (3H, t, J=6.6Hz), 3.53 (2H, s), 3.84-3.96 (1H, m), 4.26 (2H, t, J=6.6Hz), 4.64-4.75 (1H, m), 6.89 (2H, d, J=8.6Hz), 7.26 (2H, d, J=8.6Hz), 7.37-7.48 (3H, m), 7.83 (1H, s), 7.92-8.03 (2H, m).

元素分析値:  $C_{22}H_{21}N_2O_4 \cdot 0.75H_2O$  として  
 イル)-4-オキソブタン酸エチルエステル2.62gを得た。

270MHz  $^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
 1.30-1.70 (29H, m), 2.00-2.38 (4H, m), 2.72 (2H, t, J=7.3Hz), 3.35-3.60 (6H, m), 3.98 (2H, t, J=7.3Hz), 4.25 (2H, t, J=7.3Hz), 5.05 (1H, s), 6.89 (2H, d, J=8.6Hz), 6.98 (2H, s), 7.42 (2H, d, J=8.6Hz), 7.87 (1H, s)。

得られたエステル化合物2.60gをメタノール60mLに溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液9.0mLを加えて、5時間放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に

溶解し、塩酸を加えて酸性とした。析出する油状物をクロロホルムで抽出し、水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：クロロホルム：メタノール=25:1）で精製し（E）-2-[4-[3-(3,5-ジ第3級ブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロポキシ]ベンジリデン]-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソブタン酸1.40gを得た。融点194~196°C。

\* 元素分析値：C<sub>36</sub>H<sub>44</sub>NO<sub>2</sub>・1/4H<sub>2</sub>Oとして

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	74.55	8.46	2.27
計算値	74.51	8.60	2.41

【0122】実施例62

5-ブロモメチル-4-(4-クロロフェニル)-2-メチルオキサゾール0.89gおよび（E）-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシベンジリデン)-4-オキソブタン酸エチル1.0gをアセトニトリル40mLに溶解し、炭酸カリウム0.85gを加え、3時間還流した。反応液を水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：クロロホルム）で精製し（E）-2-[4-[4-(4-クロロフェニル)-2-メチル-5-オキサゾリル]メトキシベンジリデン]-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソブタン酸エチル1.52gを黄色油状物として得た。

270MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
1.29-1.70 (11H, m), 2.17-2.38 (2H, m), 2.52 (3H, s), 3.38-3.63 (6H, m), 4.25 (2H, q, J=7.2Hz), 5.11 (2H, s), 6.99 (2H, d, J=8.6Hz), 7.39 (2H, d, J=8.6Hz), 7.48 (2H, d, J=8.6Hz), \*

\* 元素分析値：C<sub>36</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>C<sub>2</sub>・H<sub>2</sub>Oとして

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	64.94	5.86	5.16
計算値	65.15	6.01	5.07

【0123】実施例63

4-(4-クロロフェニル)-5-(3-ヒドロキシブロビル)-2-メチルオキサゾール0.70gおよびトリエチルアミン0.59gをジクロロメタン20mLに溶解し、メタンスルホニルクロリド0.24mLを0°Cにて加え、室温にて16時間攪拌放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をアセトニトリル50mLに溶解し、（E）-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシベンジリデン)-4-オキソブタン酸エチル1.0gおよび炭酸カリウム0.85gを加

\* 270MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
1.30-1.70 (26H, m), 2.00-2.14 (4H, m), 2.18-2.37 (2H, m), 2.72 (2H, t, J=7.3Hz), 3.25-3.57 (6H, m), 3.99 (2H, t, J=7.3Hz), 5.05 (1H, s), 6.90 (2H, d, J=8.6Hz), 6.99 (2H, s), 7.33 (2H, d, J=8.6Hz), 7.85 (1H, s), \*

\* 元素分析値：C<sub>36</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>C<sub>2</sub>・H<sub>2</sub>Oとして

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	74.55	8.46	2.27
計算値	74.51	8.60	2.41

\* 7.62 (2H, d, J=8.6Hz), 7.88 (1H, s)。質量分析値 (m/z) 562 (M<sup>+</sup>)。得られたエステル化合物1.5gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液8.0mLをメタノール50mLに溶解し、60°Cで1.5時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸で酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル-イソブロビルエーテルで再結晶し、（E）-2-[4-[4-(4-クロロフェニル)-2-メチル-5-オキサゾリル]メトキシベンジリデン]-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソブタン酸0.82gを白色粉末結晶として得た。融点120~125°C。

270MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
1.32-1.70 (8H, m), 2.17-2.37 (2H, m), 2.53 (3H, s), 3.34-3.57 (6H, m), 5.12 (2H, s), 7.00 (2H, d, J=8.6Hz), 7.33-7.44 (4H, m), 7.62 (2H, d, J=8.6Hz), 7.89 (1H, s)。

\* 元素分析値：C<sub>36</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>C<sub>2</sub>・H<sub>2</sub>Oとして

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	64.94	5.86	5.16
計算値	65.15	6.01	5.07

\* え、3時間還流した。反応液を濃縮後、水と酢酸エチルに分配し、有機層を0.2N水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、（E）-2-[4-[3-[4-(4-クロロフェニル)-2-メチル-5-オキサゾリル]ブロボキシ]ベンジリデン]-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソブタン酸エチルエステル1.51gを褐色無定形固体として得た。

270MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
1.23-1.70 (11H, m), 2.12-2.33

9 (4H, m), 2. 45 (3H, s), 3. 05 (2H, t, J=7. 3Hz), 3. 27-3. 57 (6H, m), 4. 00 (2H, t, J=6. 6Hz), 4. 24 (2H, q, J=7. 3Hz), 6. 84 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 29 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 42 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 54 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 86 (1H, s)。質量分析値 (m/z) 590 (M<sup>+</sup>)。

得られたエステル化合物1. 5gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液8. 1mLをメタノール50mLに溶解し、60°Cで3時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸で酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (展開溶媒: クロロホルム: メタノール=\*

元素分析値: C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>C<sub>1</sub>として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	68. 00	6. 36	4. 97
計算値	68. 26	6. 27	4. 98

[0124] 実施例6-4、

(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(メチルアミノ)エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル塩酸塩2. 3g、2-ビリジンカルボン酸0. 63gおよびトリエチルアミン1. 4mLをTHF30mLに溶解し、BOP試薬2. 3gを氷冷下にて加えた。室温で3時間攪拌した後、反応液を水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (展開溶媒: クロロホルム: メタノール=100: 0~98: 2) で精製し、(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-[N-メチル-N-(2-ビリジルカルボニル)アミノ]エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル2. 16gを淡黄色油状物として得た。得られたエステル化合物2. 1gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液12. 1mLをメタノール50mLに溶解し、60°Cで6時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を\*

元素分析値: C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·0. 75H<sub>2</sub>Oとして

実測値	66. 52	6. 92	8. 14
計算値	66. 58	6. 88	8. 32

[0125] 実施例6-5

(E)-3-エトキシカルボニル-4-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]-3-ブテン酸1. 5g、エンド-4-アザートリシクロ[5. 2. 2. 0<sup>1, 5</sup>]ウンデカ-8-エン塩酸塩0. 70gおよびトリエチルアミン0. 96mLをDMF30mLに溶解し、BOP試薬1. 68gを0°Cにて加えた。室温で1時間攪拌した後、反応

\* 100: 0~99: 1) で精製した。酢酸エチル-インプロピルエーテルで再結晶し、(E)-2-[4-[3-[4-(4-クロロフェニル)-2-メチル-5-オキサゾリル]プロポキシ]ベンジリデン]-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソブタン酸0. 67gを白色粉末結晶として得た。融点158~160°C。

270MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)

1. 31-1. 70 (8H, m), 2. 11-2. 37 (4H, m), 2. 46 (3H, s), 3. 05 (2H, t, J=7. 3Hz), 3. 27-3. 57 (6H, m), 3. 47 (2H, t, J=6. 6Hz), 6. 85 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 22-7. 39 (4H, m), 7. 54 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 84 (1H, s)。

\* 水に溶解し、クエン酸で酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (展開溶媒: クロロホルム: メタノール=100: 0~98: 2) で精製し、(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-[N-メチル-N-(2-ビリジルカルボニル)アミノ]エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸0. 85gを淡黄色無定形固体として得た。

270MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)

1. 30-1. 72 (8H, m), 2. 15-2. 40 (2H, m), 3. 18-3. 61 (9H, m), 3. 91 (1H, t, J=5. 3Hz), 3. 96 (1H, t, J=5. 3Hz), 4. 22 (1H, t, J=5. 3Hz), 4. 32 (1H, t, J=5. 3Hz), 6. 82 (2H, d, J=8. 6Hz), 6. 93 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 23-7. 42 (3H, m), 7. 57-7. 87 (2H, m), 8. 59 (1H, d, J=5. 3, 17. 8Hz)。

液を希塩酸と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (展開溶媒: クロロホルム: メタノール=100: 0~99: 1) で精製し、(E)-4-(エンド-4-アザートリシクロ[5. 2. 2. 0<sup>1, 5</sup>]ウンデカ-8-エン-4-イル)-2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキ

シ] ベンシリデン] -4-オキソブタン酸エチルエステル 1.8 gを得た。

270MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
 1. 20-1. 37 (5H, m), 1. 42-1. 54 (2H, m), 2. 37 (3H, s), 2. 42-2. 67 (4H, m), 2. 98 (2H, t, J=6. 6Hz), 3. 12-3. 27 (2H, m), 3. 38 (2H, d, J=5. 9Hz), 3. 62-3. 77 (2H, m), 4. 18-4. 30 (4H, m), 6. 18-6. 32 (2H, m), 6. 89 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 29-7. 47 (5H, m), 7. 82 (1H, s), 7. 91-8. 02 (2H, m)。  
 質量分析値 (m/z) 566 (M<sup>+</sup>)。

得られたエステル化合物 1.8 g および 2N 水酸化ナトリウム水溶液 9.5 mL をメタノール 50 mL に溶解し、60°C で 3 時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸で酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (展開溶媒: クロロホルム: メタノール = \*20)

元素分析値: C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> · 0.25H<sub>2</sub>O として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	72. 87	6. 45	4. 98
計算値	72. 97	6. 40	5. 16

#### [0126] 実施例 66

(E) -3-エトキシカルボニル -4 - [4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) エトキシ] フェニル] -3 - ブテン酸 1.5 g, シス - 4 - アザ - トリシクロ [5. 2. 2. 0<sup>1,4</sup>] ウンデカン塩酸塩 0.71 g およびトリエチルアミン 0.96 mL を DMF 3.0 mL に溶解し、BOP 試薬 1.68 g を 0°C にて加えた。室温で 1.5 時間攪拌した後、反応液を希塩酸と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (展開溶媒: クロロホルム: メタノール = 1.00 : 0 ~ 99.5 : 0.5) で精製し (E) -4 - (シス - 4 - アザ - トリシクロ [5. 2. 2. 0<sup>1,4</sup>] ウンデカ - 4 - イル) -2 - [4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) エトキシ] ベンシリデン] -4 - オキソブタン酸エチルエステル 2.0 g を黄色無定形固体として得た。

270MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
 1. 22-1. 73 (13H, m), 2. 27-2. 54 (5H, m), 2. 98 (2H, t, J=6. 6Hz), 6. 43-6. 76 (6H, m), 4. 17-4. 32 (4H, m), 6. 89 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 31-7. 49 (5H, m), 7. 85\*

元素分析値: C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> · 0.25H<sub>2</sub>O として

	C (%)	H (%)	N (%)

\* 100 : 0 ~ 99 : 1) で精製した。酢酸エチル - イソプロピルエーテルで再結晶し、(E) -4 - (エンド - 4 - アザ - トリシクロ [5. 2. 2. 0<sup>1,4</sup>] ウンデカ - 8 - エン - 4 - イル) -2 - [4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) エトキシ] ベンシリデン] -4 - オキソブタン酸 0.49 g を淡黄色粉末結晶として得た。融点 170 ~ 172°C。

270MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
 1. 20-1. 33 (2H, m), 1. 42-1. 57 (2H, m), 2. 38 (3H, s), 2. 43-2. 76 (4H, m), 2. 99 (2H, t, J=6. 6Hz), 3. 12 (1H, dd, J=4. 6, 13. 2Hz), 3. 24 (1H, dd, J=4. 6, 13. 2Hz), 3. 38 (2H, d, J=2. 6Hz), 3. 56-3. 78 (2H, m), 4. 27 (2H, t, J=6. 6Hz), 6. 17-6. 33 (2H, m), 6. 90 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 27 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 37-7. 49 (3H, m), 7. 81 (1H, s), 7. 82-8. 04 (2H, m)。

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	72. 87	6. 45	4. 98
計算値	72. 97	6. 40	5. 16

\* (1H, s), 7. 90-8. 05 (2H, m)。

得られたエステル化合物 2.0 g および 2N 水酸化ナトリウム水溶液 1.0. 6 mL をメタノール 50 mL に溶解し、60°C で 3 時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸で酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (展開溶媒: クロロホルム: メタノール = 1.00 : 0 ~ 99.5 : 0.5) で精製した。酢酸エチル - イソプロピルエーテルで再結晶し、(E) -4 - (シス - 4 - アザ - トリシクロ [5. 2. 2. 0<sup>1,4</sup>] ウンデカ - 4 - イル) -2 - [4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) エトキシ] ベンシリデン] -4 - オキソブタン酸 0.78 g を淡黄色粉末結晶として得た。融点 178 ~ 180°C。

270MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
 1. 33-1. 74 (10H, m), 2. 38 (3H, s), 2. 39-2. 54 (2H, m), 2. 99 (2H, t, J=6. 6Hz), 3. 43-3. 77 (6H, m), 4. 26 (2H, t, J=6. 6Hz), 6. 89 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 31 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 37-7. 49 (3H, m), 7. 86 (1H, s), 7. 92-8. 02 (2H, m)。

	C (%)	H (%)	N (%)

105

実測値 72.54  
計算値 72.70

## 【0127】実施例67

(E)-3-エトキシカルボニル-4-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]-3-ブテン酸1.5g、3-アザースピロ[5.5]ウンデカン塩酸塩0.72gおよびトリエチルアミン0.96mLをDMF30mLに溶解し、BOP試薬1.68gを0°Cにて加えた。室温で2時間搅拌した後、反応液を希塩酸と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(扇形溶媒:クロロホルム:メタノール=100:0~99:1)で精製し(E)-4-(3-アザースピロ[5.5]ウンデカ-3-イル)-2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル1.7gを黄色無定形固体として得た。

270MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
1.25-1.53 (17H, m), 2.37 (3H, s), 2.98 (2H, t, J=6.6Hz), 3.38-3.64 (6H, m), 4.20-4.31 (4H, m), 6.85-6.95 (2H, m), 7.27\*

元素分析値: C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> · 0.5H<sub>2</sub>Oとして

	C (%)
実測値	71.56
計算値	71.85

	H (%)	N (%)
	6.40	4.15
	7.13	5.08

## 【0128】実施例68

(E)-3-エトキシカルボニル-4-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]-3-ブテン酸1.5g、N-メチル-N-シクロヘキシルアミン塩酸塩0.58gおよびトリエチルアミン0.96mLをDMF30mLに溶解し、BOP試薬1.68gを0°Cにて加えた。同温で1時間搅拌した後、反応液を希塩酸と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、(E)-4-(N-メチル-N-シクロヘキシルアミノ)-2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル1.4gを黄色無定形固体として得た。

270MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
1.00-1.89 (14H, m), 2.37 (3H, s), 2.82-3.06 (5H, m), 3.44-3.66 (2H, m), 4.07-4.31 (4H, m), 6.82-6.94 (2H, m), 7.27-7.48 (5H, m), 7.79-7.85 (1H, \*

元素分析値: C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> · 0.25H<sub>2</sub>Oとして

106

6.73 4.96  
6.75 5.14  
\*7.47 (5H, m), 7.83 (1H, s), 7.91-8.01 (2H, m)。質量分析値 (m/z) 570 (M<sup>+</sup>)。

得られたエステル化合物1.7gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液8.9mLをメタノール50mLに溶解し、60°Cで1.5時間搅拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸で酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣に酢酸エチル-イソプロピルエーテルを加え、(E)-4-(3-アザースピロ[5.5]ウンデカ-3-イル)-2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸0.09gを淡黄色無定形固体として得た。

270MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
1.28-1.58 (14H, m), 2.38 (3H, s), 2.93-3.07 (2H, m), 3.37-3.79 (6H, m), 4.22-4.37 (2H, m), 6.86-7.02 (2H, m), 7.21-7.49 (5H, m), 7.68-7.83 (1H, m), 7.92-8.02 (2H, m)。

元素分析値: C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> · 0.5H<sub>2</sub>Oとして

	H (%)	N (%)
	6.40	4.15
	7.13	5.08

\*m, 7.92-8.05 (2H, m)。質量分析値

30 (m/z) 530 (M<sup>+</sup>)。

得られたエステル化合物1.4gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液7.9mLをメタノール50mLに溶解し、60°Cで1時間搅拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸で酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル-イソプロピルエーテルで再結晶し、(E)-4-(N-メチル-N-シクロヘキシルアミノ)-2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸0.08gを淡緑色粉末結晶として得た。融点150~155°C。

270MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
1.00-1.87 (11H, m), 2.38 (3H, s), 2.80-3.07 (5H, m), 3.47-3.80 (2H, m), 4.20-4.40 (2H, m), 6.86-7.02 (2H, m), 7.22-7.60 (5H, m), 7.82-7.89 (1H, m), 7.94-8.03 (2H, m)。

107

	C (%)
実測値	71.30
計算値	71.05

## 【0129】実施例69

(E)-4-クロロメチル-5-メチル-2-フェニルオキサゾール1.04gをアセトニトリル30mLに溶解し、2-(4-ヒドロキシベンジリデン)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソブタン酸エチルエステル1.79g、炭酸カリウム1.38gを加え、一晩還流した。反応液を濃縮後、残渣を水と酢酸エチルに分配し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=1:1)により精製し(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)メトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル1.58gを得た。

270MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
 1.30-1.70 (11H, m), 2.15-2.37 (2H, m), 2.44 (3H, s), 3.35-3.61 (6H, m), 4.25 (2H, q, J=7.3Hz), 5.01 (2H, s), 7.02 (2H, d, J=8.6Hz), 7.59-7.46 (5H, \*  
 元素分析値: C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>として

	C (%)
実測値	71.56
計算値	71.98

## 【0130】実施例70

(E)-3-エトキシカルボニル-4-[4-[(3-(5-エチル-2-ビリジル)プロポキシ)フェニル]-3-ブテン酸3.7g、シス-ヘキサヒドロイソインドリン塩酸塩1.5gおよびトリエチルアミン2.6mLをDMF30mLに溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)1.26gおよび1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボシミド塩酸塩(EDCI·HCl)1.79gを0°Cにて加えた。室温で一夜攪拌した後、反応液を希塩酸と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=1:3)で精製し(E)-2-[4-[(3-(5-エチル-2-ビリジル)プロポキシ)ベンジリデン]-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソブタン酸エチルエステル1.69gを淡黄色の油状物として得た。

270MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
 1.20-1.70 (14H, m), 2.14-2.37 (4H, m), 2.62 (2H, q, J=7.3H

108

	H (%)	N (%)
	6.58	5.01
	6.86	5.52

\*m, 7.86 (1H, s), 7.98-8.03 (2H, m)。質量分析値(m/z) 528 (M<sup>+</sup>)。

得られたエステル化合物1.57gをメタノール45mLに溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液4.5mLを加えて60°Cにて3時間放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、塩酸を加えて酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、酢酸エチルで結晶化し(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)メトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸1.24gを得た。融点178~179°C。

270MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
 1.30-1.70 (8H, m), 2.15-2.35 (2H, m), 2.44 (3H, s), 3.00-3.20 (6H, m), 5.01 (2H, s), 7.03 (2H, d, J=8.6Hz), 7.37 (2H, d, J=8.6Hz), 7.40-7.50 (3H, m), 7.86 (1H, s), 7.98-8.07 (2H, m), 9.20 (1H, brs)。

	H (%)	N (%)
	6.47	5.49
	6.44	5.60

2.95 (2H, t, J=7.3Hz), 3.30-3.61 (6H, m), 4.02 (2H, t, J=6.6Hz), 4.25 (2H, q, J=7.3Hz), 6.87 (2H, d, J=8.6Hz), 7.09 (2H, d, J=7.9Hz), 7.35-7.46 (3H, m), 7.86 (1H, s), 8.38 (1H, d, J=2.6Hz)。質量分析値(m/z) 504 (M<sup>+</sup>)。

得られたエステル化合物1.68gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液5mLをメタノール50mLに溶解し、60°Cで5時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、酢酸エチルで洗浄した。水層をクエン酸で酸性とし、析出する油状物をクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム:メタノール=25:1)で精製し(E)-2-[4-[(3-(5-エチル-2-ビリジル)プロポキシ)ベンジリデン]-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソブタン酸1.11gを得た。融点137~138°C

270MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
 1.16-1.69 (11H, m), 2.12-2.3

109

110

6 (4H, m), 2. 64 (2H, q,  $J = 7. 3$  Hz), 2. 99 (2H, t,  $J = 7. 3$  Hz), 3. 30-3. 60 (6H, m), 4. 03 (2H, t,  $J = 6. 6$  Hz), 6. 89 (2H, d,  $J = 8. 6$  Hz), 7. 13 (1H, d,  $J = 7. 9$  Hz), 7. 3\*

\* 6 (2H, d,  $J = 8. 6$  Hz), 7. 47 (1H, d,  $J = 7. 9$ , 2. 0 Hz), 7. 85 (1H, s), 8. 45 (1H, d,  $J = 2. 0$  Hz), 11. 42 (1H, br s)。

元素分析値:  $C_{20}H_{26}N_2O_4 \cdot 0.25H_2O$  として

C (%)

H (%) N (%)

実測値 72. 64

7. 39 5. 76

計算値 72. 40

7. 65 5. 82

### [0131] 実施例71

(E)-3-エトキシカルボニル-4-[4-[3-(5-メチル-2-ビリジル)プロポキシ]フェニル]-3-ブテン酸3. 0g, シス-ヘキサヒドロイソイントリン塩酸塩1. 26gおよびトリエチルアミン2. 2mLをDMF 3.0mLに溶解し, HOBt 1. 06gおよびEDCI 1・HCl 1. 50gを0°Cにて加えた。室温で一夜搅拌した後, 反応液を希塩酸と酢酸エチルに分配し, 有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し, 硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し, 残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル=1: 3)で精製し(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソイントリン-2-イル)-2-[4-[3-(5-メチル-2-ビリジル)プロポキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル0. 77gを淡黄色の油状物として得た。

270MHz  $^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
 1. 20-1. 70 (11H, m), 2. 13-2. 39 (7H, m), 2. 94 (2H, t,  $J = 7. 3$  Hz), 3. 34-3. 61 (6H, m), 4. 01 (2H, t,  $J = 6. 6$  Hz), 4. 25 (2H, q,  $J = 7. 3$  Hz), 6. 88 (2H, d,  $J = 8. 6$  Hz), 7. 07 (1H, d,  $J = 7. 9$  Hz), 7. 41 (1H, d,  $J = 7. 9$  Hz), 7. 41 (2H, \*).

元素分析値:  $C_{20}H_{26}N_2O_4 \cdot 0.25H_2O$  として

C (%)

H (%) N (%)

実測値 72. 11

7. 415 9. 3

計算値 72. 00

7. 446 0. 0

### [0132] 実施例72

(E)-3-エトキシカルボニル-4-[4-[3-(2-ビリジル)プロポキシ]フェニル]-3-ブテン酸5. 66g, シス-ヘキサヒドロイソイントリン塩酸塩2. 47gおよびトリエチルアミン4. 3mLをDMF 5.0mLに溶解し, HOBt 2. 07gおよびEDCI 1・HCl 2. 94gを0°Cにて加えた。室温で一夜搅拌した後, 反応液を希塩酸と酢酸エチルに分配し, 有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し, 硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し, 残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: 酢酸エチル)で精製し(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソイントリン-2-イル)-2-[4-[3-(2-ビリ

ジル)プロポキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル2. 7gを淡黄色の油状物として得た。

270MHz  $^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
 1. 30-1. 70 (11H, m), 2. 13-2. 38 (4H, m), 2. 99 (2H, t,  $J = 7. 3$  Hz), 3. 33-3. 60 (6H, m), 4. 03 (2H, t,  $J = 6. 6$  Hz), 4. 25 (2H, q,  $J = 6. 6$  Hz), 6. 87 (2H, d,  $J = 8. 6$  Hz), 7. 08-7. 21 (2H, m), 7. 41 (2H, d,  $J = 8. 6$  Hz), 7. 53-7. 64 (1H, m), 7. 86 (1H, s), 8. 50 (1H, d,  $J = 4. 0$  Hz)。

111

得られたエスチル化合物2. 7 gおよび2 N水酸化ナトリウム水溶液8. 5 mLをメタノール8. 5 mLに溶解し、60°Cで5時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、酢酸エチルで洗浄した。水層をクエン酸で酸性とし、析出する油状物をクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: クロロホルム: メタノール=25: 1)で精製し、(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[3-(2-ビリジル)プロポキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸2. 4 gを得た。

元素分析値: C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	72.37	7.266.08	
計算値	72.30	7.196.25	

### [0133] 実施例73

(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-(ヒドロキシベンジリデン)-4-オキソブタン酸エチルエステル0. 71 g、トリフェニルホスフィン0. 66 g、ジエチルアゾジカルボキシラート1. 1 gをTHF 20 mLに溶解し、室温にて2-(2-シクロヘキシル-5-メチル-4-オキサゾリル)エタノール0. 42 gおよびトリエチルアミン0. 70 mLを加え、24時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル=1: 1)で精製することにより(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(2-シクロヘキシル-5-メチル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル0. 35 gを無色油状物として得た。

270MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
1. 15-1. 86 (21H, m), 1. 96-2. 08 (2H, m), 2. 15-2. 38 (4H, m), 2. 62-2. 75 (1H, m), 2. 87 (2H, t, J=6. 7Hz), 3. 34-3. 61 (5H, m),

元素分析値: C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>·0. 5H<sub>2</sub>Oとして

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	70.32	7.745.02	
計算値	70.30	7.805.29	

### [0134] 実施例74

(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-(ヒドロキシベンジリデン)-4-オキソブタン酸エチルエステル0. 63 g、トリフェニルホスフィン0. 58 g、ジエチルアゾジカルボキシラート0. 96 gをTHF 20 mLに溶解し、室温にて2-[5-メチル-2-(4-ビリジル)-4-オキサゾリル]エタノール0. 36 gおよびトリエチルアミン0. 61 mLを加え、24時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: 酢酸

\*た。融点 110~112°C

270MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
1. 25-1. 70 (8H, m), 2. 11-2. 38 (4H, m), 3. 02 (2H, t, J=7. 3Hz), 3. 30-3. 59 (6H, m), 4. 03 (2H, t, J=7. 3Hz), 6. 89 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 10-7. 15 (2H, m), 7. 35 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 56-7. 67 (1H, m), 7. 85 (1H, s), 8. 60 (1H, d, J=1. 3Hz), 10. 10 (1H, br s)。

H (%) N (%)

7. 266. 08
7. 196. 25

\*m), 4. 08-4. 30 (4H, m), 6. 86 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 39 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 85 (1H, s),

得られたエスチル化合物0. 34 gおよび2 N水酸化ナトリウム水溶液1. 9 mLをメタノール1. 0 mLに溶解し、60°Cで5時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸を加え、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(2-シクロヘキシル-5-メチル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸0. 20 gを白色無定形固体として得た。

270MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
1. 18-1. 88 (18H, m), 1. 97-2. 09 (2H, m), 2. 17-2. 37 (4H, m), 2. 63-2. 77 (1H, m), 2. 89 (2H, t, J=6. 7Hz), 3. 26-3. 53 (5H, m), 4. 18 (2H, t, J=6. 7Hz), 6. 88 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 28 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 81 (1H, s)。

C (%) H (%) N (%)

7. 745. 02
7. 805. 29

エチル)で精製することにより(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-[5-メチル-2-(4-ビリジル)-4-オキサゾリル]エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル0. 26 gを淡黄色無定形固体として得た。

270MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
1. 17-1. 69 (11H, m), 1. 77-2. 03 (1H, br s), 2. 16-2. 38 (3H, m), 2. 41 (3H, s), 3. 00 (2H, t, J

113

= 6. 7 Hz), 3. 35-3. 60 (4H, m), 4. 18-4. 31 (4H, m), 6. 89 (2H, d, J = 8. 6 Hz), 7. 42 (2H, d, J = 8. 6 Hz), 7. 82 (2H, d, J = 6. 3 Hz), 7. 85 (1H, s) 8. 69 (2H, d, J = 6. 3 Hz)。

得られたエスチル化合物①, 2.5 g および 2N 水酸化ナトリウム水溶液 1.4 mL をメタノール 1.0 mL に溶解し, 60°C で 2 時間攪拌した。反応液を濃縮後, 残渣を水に溶解し, クエン酸を加え, 折出する油状物を酢酸エチルで抽出し, 酸和食塩水で洗浄後, 硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し, 残渣を酢酸エチルに溶解し, これにヘキサンを加え析出する固体物を採取することに\*

元素分析値: C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · 0.5H<sub>2</sub>O として

	C (%)
実測値	68. 80
計算値	68. 68

【0135】実施例 7-5

(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシベンジリデン)-4-オキソブタン酸エチルエステル①, 4.3 g, トリフェニルホスフィン 1.31 g, ジエチルアバジカルボキシラート 2.2 g を THF 4.0 mL に溶解し, 室温にて 2-[5-メチル-2-(1-メチルシクロヘキシル)-4-オキサゾリル]エタノール 0.89 g およびトリエチルアミン 1.4 mL を加え, 1.9 時間攪拌した。反応液を濃縮後, 残渣をシリカゲルカラムクロマト (展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) で精製することにより (E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-[5-メチル-2-(1-メチルシクロヘキシル)-4-オキサゾリル]エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル 1.48 g を無色油状物として得た。

270 MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)

1. 18-1. 70 (23H, m), 2. 02-2. 35 (6H, m), 2. 89 (2H, t, J = 6. 7 Hz), 3. 32-3. 59 (6H, m), 4. 06-4. 29 (4H, m), 6. 87 (2H, d, J = 8. 6 Hz), 7. 40 (2H, d, J = 8. 6 Hz), 7. 85 (1H, s)。

元素分析値: C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · 1.2H<sub>2</sub>O として

	C (%)
実測値	68. 97
計算値	69. 09

【0136】実施例 7-6

3-(3-ビリジル)プロパンール 0.82 g, p-トルエンスルホニルクロリド 1.25 g, およびトリエチルアミン 1.4 mL をジクロロメタン 3.0 mL に溶解し, 一晩放置した。反応液を水で洗浄後, 硫酸マグネシウムで乾燥し, 濃縮した。残渣をアセトニトリル 3.0 mL に溶解し, (E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシベンジリデン)-4-オキソブタン酸エチルエステル 1.79 g, 炭酸カリウム 1.38 g を加え, 一晩過濾した。反応液を濃縮後, 残渣を水と酢酸エチルに分配し, 有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し, 残渣をシリカゲルカラムクロマト (展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) により精製し (E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[3-(3-ビリジル)プロポキシ]ベンジリデン]-4-オ

114

\*より (E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-[5-メチル-2-(4-ビリジル)-4-オキサゾリル]エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸 0.14 g を白色粉末晶として得た。融点 103~105°C

270 MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)

1. 22-1. 70 (8H, m), 2. 15-2. 36 (2H, m), 2. 42 (3H, s), 3. 01 (2H, t, J = 6. 7 Hz), 3. 25-3. 53 (6H, m), 4. 27 (2H, t, J = 6. 7 Hz), 6. 90 (2H, d, J = 8. 6 Hz), 7. 30 (2H, d, J = 8. 6 Hz), 7. 78-7. 87 (3H, m), 8. 71 (2H, d, J = 6. 3 Hz)。

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	68. 80	6. 507. 86	
計算値	68. 68	6. 538. 01	

※ 6Hz), 7. 40 (2H, d, J = 8. 6 Hz), 7. 85 (1H, s)。

26 得られたエスチル化合物①, 4.7 g および 2N 水酸化ナトリウム水溶液 1.4 mL をメタノール 1.0 mL に溶解し, 60°C で 3 時間攪拌した。反応液を濃縮後, 残渣を水に溶解し, クエン酸を加え, 折出する油状物を酢酸エチルで抽出し, 酸和食塩水で洗浄後, 硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し, 残渣をシリカゲルカラムクロマト (展開溶媒: クロロホルム: メタノール = 9:5:5) で精製することにより (E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-[5-メチル-2-(1-メチルシクロヘキシル)-4-オキサゾリル]エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル 1.9 g を黄色無定形固体として得た。

270 MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)

1. 14-1. 62 (20H, m), 1. 97-2. 08 (3H, m), 2. 23 (3H, s), 2. 88 (2H, t, J = 6. 7 Hz), 3. 13-3. 60 (6H, m), 4. 08-4. 21 (2H, m), 6. 74-6. 88 (2H, m), 7. 09-7. 29 (2H, m), 7. 70-7. 82 (1H, m)。

	C (%)	H (%)
実測値	68. 97	7. 715. 09
計算値	69. 09	8. 045. 04

ン)-4-オキソブタン酸エチルエステル 1.79 g, 炭酸カリウム 1.38 g を加え, 一晩過濾した。反応液を濃縮後, 残渣を水と酢酸エチルに分配し, 有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し, 残渣をシリカゲルカラムクロマト (展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) により精製し (E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[3-(3-ビリジル)プロポキシ]ベンジリデン]-4-オ

115

キソブタン酸エチルエステル1. 2 gを得た。

270MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)

1. 3.0-1.70 (11H, m), 2. 06-2. 36 (4H, m), 2. 83 (2H, t, J=7. 3Hz), 3. 37-3. 61 (6H, m), 3. 99 (2H, t, J=6. 6Hz), 4. 25 (2H, q, J=7. 3Hz), 6. 88 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 22 (1H, dd, J=4. 6, 7. 9Hz), 7. 43 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 52-7. 56 (1H, m), 7. 87 (1H, s), 8. 46 (1H, dd, J=2. 0, 4. 6Hz), 8. 49 (1H, d, J=2. 0Hz)。

得られたエステル化合物1. 2 gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液3. 8mLをメタノール40mLに溶解し、60°Cで5時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解しクエン酸で酸性とし、析出する油状物をクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。

元素分析値: C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>として

C (%)

実測値 72. 22

計算値 72. 30

## 【0137】実施例77

3-(4-ピリジル)プロパンール0. 82g、p-トルエンスルホニルクロリド1. 25g、およびトリエチルアミン1. 4mLをジクロロメタン30mLに溶解し一晩放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をアセトニトリル30mLに溶解し、(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシベンジリデン)-4-オキソブタン酸エチルエステル1. 79g、炭酸カリウム1. 38gを加え、一晩還流した。反応液を濃縮後、残渣を水と酢酸エチルに分配し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル=1. 1)により精製し(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[3-(4-ピリジル)プロポキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル0. 6gを得た。

270MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)

1. 3.0-1.70 (11H, m), 2. 06-2. 36 (4H, m), 2. 83 (2H, t, J=7. 9Hz), 3. 33-3. 62 (6H, m), 3. 98 (2H, t, J=6. 6Hz), 4. 25 (2H, q, J=7. 3Hz), 6. 87 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 15 (2H, d, J=5. 3Hz), 7. \*

元素分析値: C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>として

C (%)

実測値 72. 01

計算値 72. 30

116

\*ウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: クロロホルム: メタノール=2. 5: 1)で精製し(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[3-(3-ピリジル)プロポキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸0. 65gを得た。融点 103~105°C

270MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)

1. 3.0-1.70 (8H, m), 2. 04-2. 37 (4H, m), 2. 85 (2H, t, J=7. 3Hz), 3. 29-3. 58 (6H, m), 3. 99 (2H, t, J=5. 9Hz), 6. 88 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 26 (1H, dd, J=4. 6, 6. 6Hz), 7. 37 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 56 (1H, dd, J=2. 0, 7. 9Hz), 7. 88 (1H, s), 8. 48 (1H, dd, J=2. 0, 5. 3Hz), 8. 48 (1H, d, J=2. 0Hz)。

H (%)

7. 276. 18

7. 196. 25

\*4.4 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 86 (1H, s), 8. 51 (2H, d, J=5. 3Hz)。

得られたエステル化合物0. 6gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液1. 9mLをメタノール20mLに溶解し、60°Cで5時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解しクエン酸で酸性とし、析出する油状物をクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: クロロホルム: メタノール=2. 5: 1)で精製し(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[3-(4-ピリジル)プロポキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸0. 65gを得た。融点 186~188°C

270MHz  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)

1. 2.0-1.70 (8H, m), 1. 96-2. 33 (4H, m), 2. 76 (2H, t, J=7. 3Hz), 3. 15-3. 57 (6H, m), 4. 01 (2H, t, J=7. 3Hz), 4. 25 (2H, q, J=7. 3Hz), 6. 96 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 27 (2H, d, J=5. 9Hz), 7. 39 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 68 (1H, s), 8. 46 (2H, d, J=5. 9Hz), 12. 38 (1H, brs)。

H (%)

7. 186. 09

7. 196. 25

50 (E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2

## 【0138】実施例78

ーイル) - 2 - (4 - ヒドロキシベンジリデン) - 4 - オキソブタン酸エチルエステル 1. 78 g, トリフェニルホスフィン 1. 64 g, ジエチルアゾジカルボキシラート 1. 09 g を THF 25 mL に溶解し、室温にて 3 - (2 - ピペリジノフェニル) ブロボノール 1. 1 g の THF 溶液 (10 mL) を加え、3 時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマト (展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) で精製することにより (E) - 4 - (シス - ヘキサヒドロイソインドリン - 2 - イル) - 4 - オキソ - 2 - [4 - [3 - (ピペリジノフェニル) ブロボキシ] ベンジリデン] ブタン酸エチルエステル 1. 62 g を無色油状物として得た。

300MHz  $^1$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
 1. 30 - 1. 72 (17H, m), 2. 07 - 2. 36 (4H, m), 2. 75 - 2. 90 (6H, m), 4. 00 (2H, t, J = 6. 4Hz), 4. 25 (2H, q, J = 7. 3Hz), 6. 88 (2H, d, J = 8. 6Hz), 6. 94 - 7. 21 (4H, m), 7. 42 (2H, d, J = 8. 6Hz), 7. 87 (1H, s)。

元素分析値: C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>として

	C (%)
実測値	74.36
計算値	74.69

\*20 s)。

	H (%)	N (%)
	7. 915. 15	
	7. 985. 28	

### [0139] 実施例 79

(E) - 4 - (シス - ヘキサヒドロイソインドリン - 2 - イル) - 2 - (4 - ヒドロキシベンジリデン) - 4 - オキソブタン酸エチルエステル 1. 80 g, トリフェニルホスフィン 1. 64 g, ジエチルアゾジカルボキシラート 1. 09 g を THF 50 mL に溶解し、室温にて 2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - チアゾリル) エタノール 1. 1 g およびトリエチルアミン 1. 74 mL を加え、4 時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を NH - シリカゲルカラムクロマト (展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) で精製することにより (E) - 4 - (シス - ヘキサヒドロイソインドリン - 2 - イル) - 2 - [4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - チアゾリル) エトキシ] ベンジリデン] - 4 - オキソブタン酸エチルエステル 1. 9 g を白色無定形固体として得た。

300MHz  $^1$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
 1. 21 - 1. 68 (11H, m), 2. 13 - 2. 35 (2H, m), 2. 44 (3H, s), 3. 28 (2H, t, J = 6. 7Hz), 3. 45 - 3. 54 (6H, m), 4. 27 (2H, q, J = 7. 1Hz), 4. 34 (2H, t, J = 6. 7Hz), 6. 90 (2H, m)。

元素分析値: C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> · 0. 2H<sub>2</sub>O として

	C (%)
実測値	69. 73
計算値	70. 16

\* 得られたエステル化合物 1. 6 g および 2N 水酸化ナトリウム水溶液 8. 6 mL をメタノール 50 mL に溶解し、60 °C で 4 時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸を加え、析出する油状物をクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (展開溶媒: クロロホルム: メタノール = 2. 5 : 1) で精製し (E) - 4 - (シス - ヘキサヒドロイソインドリン - 2 - イル) - 4 - オキソ - 2 - [4 - [3 - (ピペリジノフェニル) ブロボキシ] ベンジリデン] ブタン酸 0. 921 g を得た。融点 167 ~ 168 °C

300MHz  $^1$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
 1. 30 - 1. 72 (14H, m), 2. 07 - 2. 36 (4H, m), 2. 64 - 2. 88 (6H, m), 3. 28 - 3. 58 (6H, m), 4. 00 (2H, t, J = 6. 4Hz), 6. 89 (2H, d, J = 8. 6Hz), 6. 96 - 7. 25 (4H, m), 7. 10 (2H, d, J = 8. 6Hz), 7. 84 (1H, s)。

\* H, d, J = 8. 6Hz), 7. 28 - 7. 42 (5H, m), 7. 83 - 7. 87 (3H, m)。

得られたエステル化合物 1. 9 g および 2N 水酸化ナトリウム水溶液 10 mL をメタノール 50 mL に溶解し、60 °C で 4 時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸を加え、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣にインプロビルエーテルを加え析出する固体物を採取することにより (E) - 4 - (シス - ヘキサヒドロイソインドリン - 2 - イル) - 2 - [4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - チアゾリル) エトキシ] ベンジリデン] - 4 - オキソブタン酸 1. 15 g を淡黄色粉末結晶として得た。融点 124 ~ 125 °C

300MHz  $^1$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
 1. 31 - 1. 68 (8H, m), 2. 13 - 2. 33 (2H, m), 2. 45 (3H, s), 3. 20 (2H, t, J = 6. 7Hz), 3. 30 - 3. 56 (6H, m), 4. 35 (2H, t, J = 6. 7Hz), 6. 90 (2H, d, J = 8. 6Hz), 7. 32 - 7. 45 (5H, m), 7. 83 - 7. 91 (3H, m)。

	C (%)	H (%)	N (%)
		6. 595. 12	
		6. 465. 28	

## 【0140】実施例80

(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシベンジリデン)-4-オキソブタン酸エチルエステル1.0g、トリフェニルホスフィン0.95g、ジエチルアゾジカルボキシラート0.63gをTHF 30mLに溶解し、室温にて2-[5-メチル-2-(3-ビリジル)-4-オキサゾリル]エタノール0.6gおよびトリエチルアミン1.0mLを加え、24時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:酢酸エチル)で精製することにより(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-[5-メチル-2-(3-ビリジル)-4-オキサゾリル]エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル0.64gを無色油状物として得た。

300MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)

1. 25-1. 69 (1H, m), 2. 16-2. 37 (2H, m), 2. 40 (3H, s), 2. 99 (2H, t, J=6. 7Hz), 3. 36-3. 60 (6H, m), 4. 19-4. 31 (4H, m), 6. 90 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 36 (1H, d d, J=0. 6, 3. 1Hz), 7. 42 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 86 (1H, s), 8. 23 (1H, dt, J=2. 0, 8. 0Hz), 8. 63 (1H, dd, J=1. 7, 4. 8Hz), 9. 20-9. 21 (1H, m).

元素分析値: C<sub>36</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>·HC1·0.5H<sub>2</sub>Oとして

	C (%)
実測値	64. 50
計算値	65. 27

	H (%)	N (%)
	6. 277. 37	
	6. 217. 61	

## 【0141】実施例81

(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシベンジリデン)-4-オキソブタン酸エチルエステル1.80g、トリフェニルホスフィン1.64g、ジエチルアゾジカルボキシラート1.09gをTHF 50mLに溶解し、室温にて2-[5-メチル-2-(モルホリン-4-イル)-4-チアゾリル]エタノール1.1gおよびトリエチルアミン1.74mLを加え、19時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=2:3)で精製することにより(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-[5-メチル-2-(モルホリン-4-イル)-4-チアゾリル]エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル1.2gを白色無定形固体として得た。

300MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)

1. 23-1. 62 (11H, m), 2. 18-2. 34 (5H, m), 2. 95 (2H, t, J=6. 7Hz), 3. 35-3. 59 (10H, m), 3. 78 (4H, t, J=4. 7Hz), 4. 20-4. 28

## \*9. 21 (1H, m)。

得られたエステル化合物0.64gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液3.5mLをメタノール15mLに溶解し、60°Cで5時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸を加え、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し8N-HCl 1/2ジオキサン0.2mLを加え、析出する固体物を濾取することにより(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-[5-メチル-2-(3-ビリジル)-4-オキサゾリル]エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸0.48gを白色粉末結晶として得た。融点114~116°C

300MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)

1. 25-1. 69 (8H, m), 2. 16-2. 37 (2H, m), 2. 40 (3H, s), 2. 99 (2H, t, J=6. 7Hz), 3. 36-3. 60 (6H, m), 4. 19-4. 31 (2H, m), 6. 90 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 36 (1H, d d, J=0. 6, 3. 1Hz), 7. 42 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 86 (1H, s), 8. 23 (1H, dt, J=2. 0, 8. 0Hz), 8. 63 (1H, dd, J=1. 7, 4. 8Hz), 9. 20-9. 21 (1H, m).

元素分析値: C<sub>36</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>·HC1·0.5H<sub>2</sub>Oとして

	C (%)
実測値	64. 50
計算値	65. 27

	H (%)	N (%)
	6. 277. 37	
	6. 217. 61	

39 (4H, m), 6. 89 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 41 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 86 (1H, s)。

得られたエステル化合物1.2gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液6.3mLをメタノール30mLに溶解し、60°Cで8時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸を加え、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム:メタノール=9:8:2)で精製することにより(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-[5-メチル-2-(モルホリン-4-イル)-4-チアゾリル]エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸0.22gを白色無定形固体として得た。

300MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)

1. 40-1. 61 (8H, m), 2. 20-2. 32 (5H, m), 2. 97 (2H, t, J=6. 7Hz), 3. 34-3. 53 (10H, m), 3. 80 (4H, t, J=4. 7Hz), 4. 22 (2H, t, J=6. 7Hz), 6. 89 (2H, d, J=8. 6Hz)

121  
2). 7. 35 (2H, d, J = 8. 6 Hz), 7. 8\* \* 7 (1H, s).  
元素分析値: C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S : 0. 25H<sub>2</sub>Oとして

	C (%)
実測値	63. 94
計算値	64. 01

## 【0142】実施例82

(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシベンシリデン)-4-オキソブタン酸エチルエステル1. 80 g、トリフェニルホスフィン1. 64 g、ジエチルアゾカルボキシラート1. 09 gをTHF 60 mLに溶解し、室温にて2-[5-メチル-2-(4-メチルビペラジン-1-イル)-4-チアゾリル]エタノール1. 21 gおよびトリエチルアミン1. 74 mLを加え、2.1時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:酢酸エチル)で精製することにより。

(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-[5-メチル-2-(4-メチルビペラジン-1-イル)-4-チアゾリル]エトキシ]ベンシリデン]-4-オキソブタン酸エチルエス

テル1. 63 gを無色油状物として得た。  
300MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
1. 21-1. 68 (11H, m), 2. 17-2. 37 (10H, m), 2. 50 (4H, t, J = 5. 1 Hz)  
2). 2. 95 (2H, t, J = 6. 7 Hz), 3. 36-3. 51 (10H, m), 4. 17-4. 29 (4H, m), 6. 89 (2H, d, J = 8. 6 Hz),  
7. 40 (2H, d, J = 8. 6 Hz), 7. 86 (1\*

元素分析値: C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S · 4HClとして

	C (%)
実測値	51. 89
計算値	51. 58

## 【0143】実施例83

(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシベンシリデン)-4-オキソブタン酸エチルエステル2. 0 g、トリフェニルホスフィン1. 9 g、ジエチルアゾカルボキシラート1. 3 gをTHF 60 mLに溶解し、室温にて2-[5-メチル-2-(2-ビリジル)-4-オキサゾリル]エタノール1. 2 gおよびトリエチルアミン2. 0 mLを加え、2.1時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:酢酸エチル)で精製することにより(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-[5-メチル-2-(2-ビリジル)-4-オキサゾリル]エトキシ]ベンシリデン]-4-オキソブタン酸エチルエス

テル2. 0 gを白色無定形固体として得た。  
300MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
1. 28-1. 67 (11H, m), 2. 17-2. 36 (2H, m), 2. 43 (3H, s), 3. 02 (2H, m), 2. 40 (2H, d, J = 8. 6 Hz), 3. 36-3. 59 (6H, m), 4. 19-4. 32 (4H, m), 6. 89 (2H, d, J = 8. 6 Hz), 7. 28-7. 34 (1H, m), 7. 40 (2H, d, J = 8. 6 Hz), 7. 78 (1H, dt, J = 1. 6, 7. 9 Hz), 7. 85 (1H, s), 8. 04 (1H, d, J = 7. 9 Hz), 8. 70 (1H, d, J = 4. 6 Hz)

46

得られたエステル化合物2. 0 gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液11 mLをメタノール60 mLに溶解し、60℃で1時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸を加え、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、饱和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。残媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し8N-HCl/ジオキサンを加え析出する固体物を濾取することにより(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-[5-メチル-2-(2-ビリジル)-4-オキサゾリル]エトキシ]

	H (%)	N (%)
	7. 037. 39	
	6. 957. 72	

※H, s)。

得られたエステル化合物1: 6.0 gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液8. 3 mLをメタノール40 mLに溶解し、60℃で2時間攪拌した。反応液に酢酸0. 95 mLを加えこれを濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:酢酸エチル:メタノール=1:1)で精製した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し8N-HCl/ジオキサン0. 2 mLを加え析出する固体物を濾取することにより(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-[5-メチル-2-(4-メチルビペラジン-1-イル)-4-チアゾリル]エトキシ]ベンシリデン]-4-オキソブタン酸0. 54 gを白色粉末結晶として得た。融点163~165℃

300MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
1. 12-1. 51 (8H, m), 1. 91-2. 12 (2H, m), 2. 23 (3H, s), 2. 33 (3H, s), 2. 50 (4H, t, J = 5. 1 Hz), 2. 95 (2H, t, J = 6. 7 Hz), 3. 17-3. 52 (10H, m), 4. 13 (2H, t, J = 6. 7 Hz), 6. 72 (2H, d, J = 8. 6 Hz), 7. 09 (2H, d, J = 8. 6 Hz), 7. 65 (1H, s).

	H (%)	N (%)
	6. 227. 89	
	6. 358. 02	

H, t, J = 6. 7 Hz), 3. 36-3. 59 (6H, m), 4. 19-4. 32 (4H, m), 6. 89 (2H, d, J = 8. 6 Hz), 7. 28-7. 34 (1H, m), 7. 40 (2H, d, J = 8. 6 Hz), 7. 78 (1H, dt, J = 1. 6, 7. 9 Hz), 7. 85 (1H, s), 8. 04 (1H, d, J = 7. 9 Hz), 8. 70 (1H, d, J = 4. 6 Hz)

得られたエステル化合物2. 0 gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液11 mLをメタノール60 mLに溶解し、60℃で1時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸を加え、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、饱和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。残媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し8N-HCl/ジオキサンを加え析出する固体物を濾取することにより(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-[5-メチル-2-(2-ビリジル)-4-オキサゾリル]エトキシ]

ベンシリデン] - 4-オキソブタン酸 1. 22 g を淡黄色無定形固体として得た。

300MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
 1. 21-1. 63 (8H, m), 2. 06-2. 32 (2H, m), 2. 42 (3H, s), 3. 00 (2H, t, J=6. 7Hz), 3. 19-3. 55 (6H, m), 4. 28 (2H, t, J=6. 7Hz), 6. 99 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 40 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 56-7. 66 (1H, m), 7. 69 (1H, s), 8. 04-8. 16 (1H, brs), 8. 71 (1H, d, J=4. 6Hz)。

## 【0144】実施例84

(E) - 3-エトキシカルボニル - 4 - [6 - [2 - (5-メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) エトキシ] - 3 - ピリジル] - 3 - ブテン酸 4. 44 g, シス - ヘキサヒドロイソインドリン塩酸塩 1. 65 g およびトリエチルアミン 4. 2 mL を DMF 4.0 mL に溶解し, HOBt 1. 72 g および EDC I · HC 1. 2. 15 g を 0°C にて加えた。室温で一夜攪拌した後、反応液をクエン酸水溶液と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し (E) - 4 - (シス - ヘキサヒドロイソインドリン - 2 - イル) - 2 - [ [6 - [2 - (5-メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) エトキシ] - 3 - ピリジル] メチレン] - 4 - オキソブタン酸エチルエステル 4. 8 g をアモルファスとして得た。

300MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
 1. 30-1. 70 (11H, m), 2. 15-2. 37 (5H, m), 2. 99 (2H, t, J=6. 8Hz), 3. 37-3. 61 (6H, m), 4. 26 (2H, q, J=7. 1Hz), 4. 59 (2H, t, J=6. 8Hz), 6. 72 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 34-7. 46 (3H, m), 7. 77-7. 83 (2H, m), 7. 94-8. 02 (2H, m), 8. 24 (1H, d, J=2. 4Hz)。

得られたエステル化合物 2. 02 g および 2N 水酸化ナトリウム水溶液 5. 6 mL をメタノール 5. 6 mL に溶解し、60°C で 5 時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、シソプロピルエーテルで洗浄した。水層をクエン酸で酸性とし、析出する油状物をクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (展開溶媒: クロロホルム: メタノール = 2.5 : 1) で精製し、(E) - 4 - (シス - ヘキサヒドロイソインドリン - 2 - イル) - 2 - [ [6 - [2 - (5-メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) エトキシ] - 3 - ピリジル] メチレン] - 4 - オキソブタン酸 1. 22 g を淡黄色無定形固体として得た。

- ピリジル] メチレン] - 4 - オキソブタン酸 1. 97 g を得た。

300MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
 1. 20-1. 64 (8H, m), 2. 05-2. 37 (5H, m), 2. 48-2. 54 (2H, m), 2. 95 (2H, t, J=6. 7Hz), 3. 19-3. 57 (6H, m), 4. 54 (2H, q, J=6. 7Hz), 6. 87 (1H, d, J=6. 3Hz), 7. 3-7. 56 (3H, m), 7. 68 (1H, s), 7. 83 (1H, dd, J=2. 3, 6. 3Hz), 7. 87-7. 96 (2H, m), 8. 29 (1H, d, J=2. 4Hz)。

## 【0145】実施例85

(E) - 4 - (シス - ヘキサヒドロイソインドリン - 2 - イル) - 2 - [ [4 - [2 - (N-メチルアミノ) エトキシ] フェニル] メチル - 4 - オキソブタン酸エチルエステル 塩酸塩 1. 8 g, n-デカン酸 0. 76 g, トリエチルアミン 1. 1 mL を THF 4.0 mL に溶解し、0°C にて Bop 試薬 1. 9 g を加え、同温にて 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト (展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2) で精製することにより (E) - 4 - (シス - ヘキサヒドロイソインドリン - 2 - イル) - 2 - [ [4 - [2 - (N-メチルデカノイルアミノ) エトキシ] フェニル] メチル - 4 - オキソブタン酸エチルエステル 1. 25 g を無色油状物として得た。

300MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
 30. 87 (3H, t, J=5. 6Hz), 1. 19-1. 72 (25H, m), 2. 17-2. 47 (4H, m), 3. 00, 3. 14 (3H, s × 2), 3. 36-3. 61 (6H, m), 3. 74 (2H, t, J=6. 7Hz), 4. 06-4. 18 (2H, m), 4. 24 (2H, q, J=7. 1Hz), 6. 83-6. 91 (2H, m), 7. 37-7. 47 (2H, m), 7. 83, 7. 85 (1H, s × 2)。

得られたエステル化合物 1. 2 g および 2N 水酸化ナトリウム水溶液 6. 3 mL をメタノール 4.0 mL に溶解し、60°C で 3 時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸を加え、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (展開溶媒: 酢酸エチル: メタノール = 9 : 7 : 3) で精製することにより (E) - 4 - (シス - ヘキサヒドロイソインドリン - 2 - イル) - 2 - [ [4 - [2 - (N-メチルデカノイルアミノ) エトキシ] フェニル] メチル - 4 - オキソブタン酸 0. 16 g を白色無定形固体として得た。

300MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)

125

0. 87 (3H, t, J=5. 6Hz), 1. 18-  
1. 72 (22H, m), 2. 19-2. 47 (4H,  
m), 3. 01, 3. 15 (3H, s×2), 3. 30  
-3. 57 (6H, m), 3. 75 (2H, t, J=\*

元素分析値: C<sub>32</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> - O. 5H<sub>2</sub>Oとして

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	69. 56	9. 295. 20	
計算値	69. 91	8. 985. 10	

## 【0146】実施例86

(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(N-メチルアミノ)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル塩酸塩1. 8g, n-ウンデカン酸0. 82g, トリエチルアミン1. 1mLをTHF 40mL溶解し, 0°CにてBop試薬1. 9gを加え, 同温にて1時間搅拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配し, 有機層を食塩水で洗净後, 硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧濃縮し, 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル=1: 2)で精製することにより(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(N-メチルウンデカノイルアミノ)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル2. 2gを淡黄色油状物として得た。

300MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
0. 87 (3H, t, J=5. 6Hz), 1. 18-  
1. 70 (27H, m), 2. 16-2. 47 (4H,  
m), 3. 01, 3. 14 (3H, s×2), 3. 36  
-3. 60 (6H, m), 3. 74 (2H, t, J=  
6. 7Hz), 4. 06-4. 18 (2H, m), 4.  
24 (2H, q, J=7. 1Hz), 6. 83-6. 9\*

元素分析値: C<sub>32</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> - O. 75H<sub>2</sub>Oとして

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	69. 85	9. 275. 08	
計算値	69. 75	9. 134. 93	

## 【0147】実施例87

(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(N-メチルアミノ)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル塩酸塩1. 8g, 2-ベンゾフランカルボン酸0. 71g, トリエチルアミン1. 1mLをTHF 40mL溶解し, 0°CにてBop試薬1. 9gを加え, 同温にて4時間搅拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配し, 有機層を食塩水で洗净後, 硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧濃縮し, 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル=1: 1)で精製することにより(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(N-メチル-2-ベンゾ[b]フランカルボキシド)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタ

\*6. 7Hz), 4. 06-4. 18 (2H, m), 6.  
84-6. 93 (2H, m), 7. 29-7. 38 (2  
H, m), 7. 85, 7. 86 (1H, s×2).

126

\*1 (2H, m), 7. 37-7. 46 (2H, m),  
16 7. 83, 7. 85 (1H, s×2).

得られたエステル化合物2. 2gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液11. 3mLをメタノール6. 0mLに溶解し, 60°Cで3時間搅拌した。反応液を濃縮後, 残渣を水に溶解し, クエン酸を加え, 析出する油状物を酢酸エチルで抽出し, 酸和食塩水で洗净後, 硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し, 残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: 酢酸エチル: メタノール=97: 3)で精製することにより(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(N-メチルウンデカノイルアミノ)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸0. 23gを白色無定形固体として得た。

300MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)

0. 87 (3H, t, J=5. 6Hz), 1. 18-  
1. 73 (24H, m), 2. 16-2. 48 (4H,  
m), 3. 01, 3. 15 (3H, s×2), 3. 30  
-3. 57 (6H, m), 3. 75 (2H, t, J=  
6. 7Hz), 4. 06-4. 19 (2H, m), 6.  
84-6. 93 (2H, m), 7. 32-7. 41 (2  
H, m), 7. 85-7. 90 (1H, br s),

元素分析値: C<sub>32</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> - O. 75H<sub>2</sub>Oとして  
C (%) H (%) N (%)  
実測値 69. 85 9. 275. 08  
計算値 69. 75 9. 134. 93

ン酸エチルエステル1. 75gを淡黄色無定形固体として得た。

300MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)

1. 28-1. 68 (11H, m), 2. 17-2. 3  
6 (2H, m), 3. 20-3. 60 (9H, m),  
3. 90-4. 07 (2H, m), 4. 19-4. 33  
(4H, m), 6. 90 (2H, d, J=8. 6H  
2), 7. 25-7. 55 (5H, m), 7. 65 (2  
H, d, J=8. 6Hz), 7. 85 (1H, s).

得られたエステル化合物1. 7gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液9. 1mLをメタノール6. 0mLに溶解し, 60°Cで3時間搅拌した。反応液を濃縮後, 残渣を水に溶解し, クエン酸を加え, 析出する油状物を酢酸エチルで抽出し, 酸和食塩水で洗净後, 硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し, 残渣をシリカゲルカラムクロマト

127

ロマト(展開溶媒:酢酸エチル:メタノール=97:3)で精製することにより(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(N-メチル-2-ベンゾ[b]フランカルボキサミエトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸0.39gを白色無定形固体として得た。

300MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm) \*

元素分析値: C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>Oとして

	C (%)
実測値	68.13
計算値	67.87

128

\* 1. 31-1. 69 (8H, m), 2. 17-2. 37 (2H, m), 3. 19-3. 52 (9H, m), 3. 92-4. 17 (2H, m), 4. 30 (2H, t, J=6. 7Hz), 6. 83-6. 97 (2H, m), 7. 24-7. 57 (5H, m), 7. 66 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 85 (1H, s),

	H (%)	N (%)
	6. 59	4. 98
	6. 61	5. 11

#### [0148] 実施例88

(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(N-メチルアミノ)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル塩酸塩1.8g、n-オクタン酸0.63g、トリエチルアミン1.1mLをTHF40mL溶解し、0°CにてBor試薬1.9gを加え、同温にて5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマ

(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製することにより(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(N-メチルオクタノイルアミノ)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル1.62gを黄色油状物として得た。

300MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
0. 83-0. 93 (3H, m), 1. 21-1. 72 (21H, m), 2. 18-2. 46 (4H, m), 3. 01, 3. 14 (3H, s×2), 3. 36-3. 61 (6H, m), 3. 75 (2H, t, J=6. 7Hz), 4. 06-4. 18 (2H, m), 4. 25 (2H, q, J=7. 1Hz), 6. 84-6. 92 (2H, m), 7. 38-7. 47 (2H, m), 7. 84-7. 88 (1H, brs)。

元素分析値: C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>·0.25H<sub>2</sub>Oとして

	C (%)
実測値	69.52
計算値	69.67

	H (%)	N (%)
	8. 73	5. 40
	8. 67	5. 42

#### [0149] 実施例89

(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(N-メチルアミノ)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル塩酸塩1.8g、3-フェニルプロピオン酸0.60g、トリエチルアミン1.1mLをTHF40mL溶解し、0°CにてBor試薬1.9gを加え、室温にて19時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマ(展開溶媒:酢酸エチル)で精製することにより(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン

-2-イル)-2-[4-[2-(N-メチル(3-フェニルプロピオニル)アミノ)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル1.66gを黄色油状物として得た。

300MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
1. 29-1. 69 (11H, m), 2. 18-2. 37 (2H, m), 2. 58-2. 78 (2H, m), 2. 92-3. 08 (5H, m), 3. 37-3. 78 (8H, m), 4. 10-4. 18 (2H, m), 4. 25 (2H, q, J=7. 1Hz), 6. 78-6. 91 (2H, m), 7. 14-7. 32 (5H, m), 7. 43 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 86 (1H, m), 7. 88 (1H, m), 7. 90 (1H, m), 7. 92 (1H, m), 7. 94 (1H, m), 7. 96 (1H, m), 7. 98 (1H, m), 8. 00 (1H, m), 8. 02 (1H, m), 8. 04 (1H, m), 8. 06 (1H, m), 8. 08 (1H, m), 8. 10 (1H, m), 8. 12 (1H, m), 8. 14 (1H, m), 8. 16 (1H, m), 8. 18 (1H, m), 8. 20 (1H, m), 8. 22 (1H, m), 8. 24 (1H, m), 8. 26 (1H, m), 8. 28 (1H, m), 8. 30 (1H, m), 8. 32 (1H, m), 8. 34 (1H, m), 8. 36 (1H, m), 8. 38 (1H, m), 8. 40 (1H, m), 8. 42 (1H, m), 8. 44 (1H, m), 8. 46 (1H, m), 8. 48 (1H, m), 8. 50 (1H, m), 8. 52 (1H, m), 8. 54 (1H, m), 8. 56 (1H, m), 8. 58 (1H, m), 8. 60 (1H, m), 8. 62 (1H, m), 8. 64 (1H, m), 8. 66 (1H, m), 8. 68 (1H, m), 8. 70 (1H, m), 8. 72 (1H, m), 8. 74 (1H, m), 8. 76 (1H, m), 8. 78 (1H, m), 8. 80 (1H, m), 8. 82 (1H, m), 8. 84 (1H, m), 8. 86 (1H, m), 8. 88 (1H, m), 8. 90 (1H, m), 8. 92 (1H, m), 8. 94 (1H, m), 8. 96 (1H, m), 8. 98 (1H, m), 9. 00 (1H, m), 9. 02 (1H, m), 9. 04 (1H, m), 9. 06 (1H, m), 9. 08 (1H, m), 9. 10 (1H, m), 9. 12 (1H, m), 9. 14 (1H, m), 9. 16 (1H, m), 9. 18 (1H, m), 9. 20 (1H, m), 9. 22 (1H, m), 9. 24 (1H, m), 9. 26 (1H, m), 9. 28 (1H, m), 9. 30 (1H, m), 9. 32 (1H, m), 9. 34 (1H, m), 9. 36 (1H, m), 9. 38 (1H, m), 9. 40 (1H, m), 9. 42 (1H, m), 9. 44 (1H, m), 9. 46 (1H, m), 9. 48 (1H, m), 9. 50 (1H, m), 9. 52 (1H, m), 9. 54 (1H, m), 9. 56 (1H, m), 9. 58 (1H, m), 9. 60 (1H, m), 9. 62 (1H, m), 9. 64 (1H, m), 9. 66 (1H, m), 9. 68 (1H, m), 9. 70 (1H, m), 9. 72 (1H, m), 9. 74 (1H, m), 9. 76 (1H, m), 9. 78 (1H, m), 9. 80 (1H, m), 9. 82 (1H, m), 9. 84 (1H, m), 9. 86 (1H, m), 9. 88 (1H, m), 9. 90 (1H, m), 9. 92 (1H, m), 9. 94 (1H, m), 9. 96 (1H, m), 9. 98 (1H, m), 10. 00 (1H, m), 10. 02 (1H, m), 10. 04 (1H, m), 10. 06 (1H, m), 10. 08 (1H, m), 10. 10 (1H, m), 10. 12 (1H, m), 10. 14 (1H, m), 10. 16 (1H, m), 10. 18 (1H, m), 10. 20 (1H, m), 10. 22 (1H, m), 10. 24 (1H, m), 10. 26 (1H, m), 10. 28 (1H, m), 10. 30 (1H, m), 10. 32 (1H, m), 10. 34 (1H, m), 10. 36 (1H, m), 10. 38 (1H, m), 10. 40 (1H, m), 10. 42 (1H, m), 10. 44 (1H, m), 10. 46 (1H, m), 10. 48 (1H, m), 10. 50 (1H, m), 10. 52 (1H, m), 10. 54 (1H, m), 10. 56 (1H, m), 10. 58 (1H, m), 10. 60 (1H, m), 10. 62 (1H, m), 10. 64 (1H, m), 10. 66 (1H, m), 10. 68 (1H, m), 10. 70 (1H, m), 10. 72 (1H, m), 10. 74 (1H, m), 10. 76 (1H, m), 10. 78 (1H, m), 10. 80 (1H, m), 10. 82 (1H, m), 10. 84 (1H, m), 10. 86 (1H, m), 10. 88 (1H, m), 10. 90 (1H, m), 10. 92 (1H, m), 10. 94 (1H, m), 10. 96 (1H, m), 10. 98 (1H, m), 11. 00 (1H, m), 11. 02 (1H, m), 11. 04 (1H, m), 11. 06 (1H, m), 11. 08 (1H, m), 11. 10 (1H, m), 11. 12 (1H, m), 11. 14 (1H, m), 11. 16 (1H, m), 11. 18 (1H, m), 11. 20 (1H, m), 11. 22 (1H, m), 11. 24 (1H, m), 11. 26 (1H, m), 11. 28 (1H, m), 11. 30 (1H, m), 11. 32 (1H, m), 11. 34 (1H, m), 11. 36 (1H, m), 11. 38 (1H, m), 11. 40 (1H, m), 11. 42 (1H, m), 11. 44 (1H, m), 11. 46 (1H, m), 11. 48 (1H, m), 11. 50 (1H, m), 11. 52 (1H, m), 11. 54 (1H, m), 11. 56 (1H, m), 11. 58 (1H, m), 11. 60 (1H, m), 11. 62 (1H, m), 11. 64 (1H, m), 11. 66 (1H, m), 11. 68 (1H, m), 11. 70 (1H, m), 11. 72 (1H, m), 11. 74 (1H, m), 11. 76 (1H, m), 11. 78 (1H, m), 11. 80 (1H, m), 11. 82 (1H, m), 11. 84 (1H, m), 11. 86 (1H, m), 11. 88 (1H, m), 11. 90 (1H, m), 11. 92 (1H, m), 11. 94 (1H, m), 11. 96 (1H, m), 11. 98 (1H, m), 12. 00 (1H, m), 12. 02 (1H, m), 12. 04 (1H, m), 12. 06 (1H, m), 12. 08 (1H, m), 12. 10 (1H, m), 12. 12 (1H, m), 12. 14 (1H, m), 12. 16 (1H, m), 12. 18 (1H, m), 12. 20 (1H, m), 12. 22 (1H, m), 12. 24 (1H, m), 12. 26 (1H, m), 12. 28 (1H, m), 12. 30 (1H, m), 12. 32 (1H, m), 12. 34 (1H, m), 12. 36 (1H, m), 12. 38 (1H, m), 12. 40 (1H, m), 12. 42 (1H, m), 12. 44 (1H, m), 12. 46 (1H, m), 12. 48 (1H, m), 12. 50 (1H, m), 12. 52 (1H, m), 12. 54 (1H, m), 12. 56 (1H, m), 12. 58 (1H, m), 12. 60 (1H, m), 12. 62 (1H, m), 12. 64 (1H, m), 12. 66 (1H, m), 12. 68 (1H, m), 12. 70 (1H, m), 12. 72 (1H, m), 12. 74 (1H, m), 12. 76 (1H, m), 12. 78 (1H, m), 12. 80 (1H, m), 12. 82 (1H, m), 12. 84 (1H, m), 12. 86 (1H, m), 12. 88 (1H, m), 12. 90 (1H, m), 12. 92 (1H, m), 12. 94 (1H, m), 12. 96 (1H, m), 12. 98 (1H, m), 13. 00 (1H, m), 13. 02 (1H, m), 13. 04 (1H, m), 13. 06 (1H, m), 13. 08 (1H, m), 13. 10 (1H, m), 13. 12 (1H, m), 13. 14 (1H, m), 13. 16 (1H, m), 13. 18 (1H, m), 13. 20 (1H, m), 13. 22 (1H, m), 13. 24 (1H, m), 13. 26 (1H, m), 13. 28 (1H, m), 13. 30 (1H, m), 13. 32 (1H, m), 13. 34 (1H, m), 13. 36 (1H, m), 13. 38 (1H, m), 13. 40 (1H, m), 13. 42 (1H, m), 13. 44 (1H, m), 13. 46 (1H, m), 13. 48 (1H, m), 13. 50 (1H, m), 13. 52 (1H, m), 13. 54 (1H, m), 13. 56 (1H, m), 13. 58 (1H, m), 13. 60 (1H, m), 13. 62 (1H, m), 13. 64 (1H, m), 13. 66 (1H, m), 13. 68 (1H, m), 13. 70 (1H, m), 13. 72 (1H, m), 13. 74 (1H, m), 13. 76 (1H, m), 13. 78 (1H, m), 13. 80 (1H, m), 13. 82 (1H, m), 13. 84 (1H, m), 13. 86 (1H, m), 13. 88 (1H, m), 13. 90 (1H, m), 13. 92 (1H, m), 13. 94 (1H, m), 13. 96 (1H, m), 13. 98 (1H, m), 14. 00 (1H, m), 14. 02 (1H, m), 14. 04 (1H, m), 14. 06 (1H, m), 14. 08 (1H, m), 14. 10 (1H, m), 14. 12 (1H, m), 14. 14 (1H, m), 14. 16 (1H, m), 14. 18 (1H, m), 14. 20 (1H, m), 14. 22 (1H, m), 14. 24 (1H, m), 14. 26 (1H, m), 14. 28 (1H, m), 14. 30 (1H, m), 14. 32 (1H, m), 14. 34 (1H, m), 14. 36 (1H, m), 14. 38 (1H, m), 14. 40 (1H, m), 14. 42 (1H, m), 14. 44 (1H, m), 14. 46 (1H, m), 14. 48 (1H, m), 14. 50 (1H, m), 14. 52 (1H, m), 14. 54 (1H, m), 14. 56 (1H, m), 14. 58 (1H, m), 14. 60 (1H, m), 14. 62 (1H, m), 14. 64 (1H, m), 14. 66 (1H, m), 14. 68 (1H, m), 14. 70 (1H, m), 14. 72 (1H, m), 14. 74 (1H, m), 14. 76 (1H, m), 14. 78 (1H, m), 14. 80 (1H, m), 14. 82 (1H, m), 14. 84 (1H, m), 14. 86 (1H, m), 14. 88 (1H, m), 14. 90 (1H, m), 14. 92 (1H, m), 14. 94 (1H, m), 14. 96 (1H, m), 14. 98 (1H, m), 15. 00 (1H, m), 15. 02 (1H, m), 15. 04 (1H, m), 15. 06 (1H, m), 15. 08 (1H, m), 15. 10 (1H, m), 15. 12 (1H, m), 15. 14 (1H, m), 15. 16 (1H, m), 15. 18 (1H, m), 15. 20 (1H, m), 15. 22 (1H, m), 15. 24 (1H, m), 15. 26 (1H, m), 15. 28 (1H, m), 15. 30 (1H, m), 15. 32 (1H, m), 15. 34 (1H, m), 15. 36 (1H, m), 15. 38 (1H, m), 15. 40 (1H, m), 15. 42 (1H, m), 15. 44 (1H, m), 15. 46 (1H, m), 15. 48 (1H, m), 15. 50 (1H, m), 15. 52 (1H, m), 15. 54 (1H, m), 15. 56 (1H, m), 15. 58 (1H, m), 15. 60 (1H, m), 15. 62 (1H, m), 15. 64 (1H, m), 15. 66 (1H, m), 15. 68 (1H, m), 15. 70 (1H, m), 15. 72 (1H, m), 15. 74 (1H, m), 15. 76 (1H, m), 15. 78 (1H, m), 15. 80 (1H, m), 15. 82 (1H, m), 15. 84 (1H, m), 15. 86 (1H, m), 15. 88 (1H, m), 15. 90 (1H, m), 15. 92 (1H, m), 15. 94 (1H, m), 15. 96 (1H, m), 15. 98 (1H, m), 16. 00 (1H, m), 16. 02 (1H, m), 16. 04 (1H, m), 16. 06 (1H, m), 16. 08 (1H, m), 16. 10 (1H, m), 16. 12 (1H, m), 16. 14 (1H, m), 16. 16 (1H, m), 16. 18 (1H, m), 16. 20 (1H, m), 16. 22 (1H, m), 16. 24 (1H, m), 16. 26 (1H, m), 16. 28 (1H, m), 16. 30 (1H, m), 16. 32 (1H, m), 16. 34 (1H, m), 16. 36 (1H, m), 16. 38 (1H, m), 16. 40 (1H, m), 16. 42 (1H, m), 16. 44 (1H, m), 16. 46 (1H, m), 16. 48 (1H, m), 16. 50 (1H, m), 16. 52 (1H, m), 16. 54 (1H, m), 16. 56 (1H, m), 16. 58 (1H, m), 16. 60 (1H, m), 16. 62 (1H, m), 16. 64 (1H, m), 16. 66 (1H, m), 16. 68 (1H, m), 16. 70 (1H, m), 16. 72 (1H, m), 16. 74 (1H, m), 16. 76 (1H, m), 16. 78 (1H, m), 16. 80 (1H, m), 16. 82 (1H, m), 16. 84 (1H, m), 16. 86 (1H, m), 16. 88 (1H, m), 16. 90 (1H, m), 16. 92 (1H, m), 16. 94 (1H, m), 16. 96 (1H, m), 16. 98 (1H, m), 17. 00 (1H, m), 17. 02 (1H, m), 17. 04 (1H, m), 17. 06 (1H, m), 17. 08 (1H, m), 17. 10 (1H, m), 17. 12 (1H, m), 17. 14 (1H, m), 17. 16 (1H, m), 17. 18 (1H, m), 17. 20 (1H, m), 17. 22 (1H, m), 17. 24 (1H, m), 17. 26 (1H, m), 17. 28 (1H, m), 17. 30 (1H, m), 17. 32 (1H, m), 17. 34 (1H, m), 17. 36 (1H, m), 17. 38 (1H, m), 17. 40 (1H, m), 17. 42 (1H, m), 17. 44 (1H, m), 17. 46 (1H, m), 17. 48 (1H, m), 17. 50 (1H, m), 17. 52 (1H, m), 17. 54 (1H, m), 17. 56 (1H, m), 17. 58 (1H, m), 17. 60 (1H, m), 17. 62 (1H, m), 17. 64 (1H, m), 17. 66 (1H, m), 17. 68 (1H, m), 17. 70 (1H, m), 17. 72 (1H, m), 17. 74 (1H, m), 17. 76 (1H, m), 17. 78 (1H, m), 17. 80 (1H, m), 17. 82 (1H, m), 17. 84 (1H, m), 17. 86 (1H, m), 17. 88 (1H, m), 17. 90 (1H, m), 17. 92 (1H, m), 17. 94 (1H, m), 17. 96 (1H, m), 17. 98 (1H, m), 18. 00 (1H, m), 18. 02 (1H, m), 18. 04 (1H, m), 18. 06 (1H, m), 18. 08 (1H, m), 18. 10 (1H, m), 18. 12 (1H, m), 18. 14 (1H, m), 18. 16 (1H, m), 18. 18 (1H, m), 18. 20 (1H, m), 18. 22 (1H, m), 18. 24 (1H, m), 18. 26 (1H, m), 18. 28 (1H, m), 18. 30 (1H, m), 18. 32 (1H, m), 18. 34 (1H, m), 18. 36 (1H, m), 18. 38 (1H, m), 18. 40 (1H, m), 18. 42 (1H, m), 18. 44 (1H, m), 18. 46 (1H, m), 18. 48 (1H, m), 18. 50 (1H, m), 18. 52 (1H, m), 18. 54 (1H, m), 18. 56 (1H, m), 18. 58 (1H, m), 18. 60 (1H, m), 18. 62 (1H, m), 18. 64 (1H, m), 18. 66 (1H, m), 18. 68 (1H, m), 18. 70 (1H, m), 18. 72 (1H, m), 18. 74 (1H, m), 18. 76 (1H, m), 18. 78 (1H, m), 18. 80 (1H, m), 18. 82 (1H, m), 18. 84 (1H, m), 18. 86 (1H, m), 18. 88 (1H, m), 18. 90 (1H, m), 18. 92 (1H, m), 18. 94 (1H, m), 18. 96 (1H, m), 18. 98 (1H, m), 19. 00 (1H, m), 19. 02 (1H, m), 19. 04 (1H, m), 19. 06 (1H, m), 19. 08 (1H, m), 19. 10 (1H, m), 19. 12 (1H, m), 19. 14 (1H, m), 19. 16 (1H, m), 19. 18 (1H, m), 19. 20 (1H, m), 19. 22 (1H, m), 19. 24 (1H, m), 19. 26 (1H, m), 19. 28 (1H, m), 19. 30 (1H, m), 19. 32 (1H, m), 19. 34 (1H, m), 19. 36 (1H, m), 19. 38 (1H, m), 19. 40 (1H, m), 19. 42 (1H, m), 19. 44 (1H, m), 19. 46 (1H, m), 19. 48 (1H, m), 19. 50 (1H, m), 19. 52 (1H, m), 19. 54 (1H, m), 19. 56 (1H, m), 19. 58 (1H, m), 19. 60 (1H, m), 19. 62 (1H, m), 19. 64 (1H, m), 19. 66 (1H, m), 19. 68 (1H, m), 19. 70 (1H, m), 19. 72 (1H, m), 19. 74 (1H, m), 19. 76 (1H, m), 19. 78 (1H, m), 19. 80 (1H, m), 19. 82 (1H, m), 19. 84 (1H, m), 19. 86 (1H, m), 19. 88 (1H, m), 19. 90 (1H, m), 19. 92 (1H, m), 19. 94 (1H, m), 19. 96 (1H, m), 19. 98 (1H, m), 20. 00 (1H, m), 20. 02 (1H, m), 20. 04 (1H, m), 20. 06 (1H, m), 20. 08 (1H, m), 20. 10 (1H, m), 20. 12 (1H, m), 20. 14 (1H, m), 20. 16 (1H, m), 20. 18 (1H, m), 20. 20 (1H, m), 20. 22 (1H, m), 20. 24 (1H, m), 20. 26 (1H, m), 20. 28 (1H, m), 20. 30 (1H, m), 20. 32 (1H, m), 20. 34 (1H, m), 20. 36 (1H, m), 20. 38 (1H, m), 20. 40 (1H, m), 20. 42 (1H, m), 20. 44 (1H, m), 20. 46 (1H, m), 20. 48 (1H, m), 20. 50 (1H, m), 20. 52 (1H, m), 20. 54 (1H, m), 20. 56 (1H, m), 20. 58 (1H, m), 20. 60 (1H, m), 20. 62 (1H, m), 20. 64 (1H, m), 20. 66 (1H, m), 20. 68 (1H, m), 20. 70 (1H, m), 20. 72 (1H, m), 20. 74 (1H, m), 20. 76 (1H, m), 20. 78 (1H, m), 20. 80 (1H, m), 2

H. s).

得られたエステル化合物1. 6 g および2 N水酸化ナトリウム水溶液8. 8 mLをメタノール60 mLに溶解し、60°Cで2時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸を加え、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣にヘキサンを加え析出する固体物を逸取することにより (E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(N-メチル(3-フェニルプロピオニル)アミノ)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸\*。

元素分析値: C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> - 0.25H<sub>2</sub>Oとして

	C (%)
実測値	71.21
計算値	71.17

## [0150] 実施例90

(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(N-メチルアミノ)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル塩酸塩1. 8 g、n-ヘプタン酸0. 52 g、トリエチルアミン1. 1 mLをTHF 4.0 mLに溶解し、0°CにてBp試薬1. 9 gを加え、室温にて19時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: 酢酸エチル)で精製することにより (E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(N-メチルヘプタノイルアミノ)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル1. 64 gを淡黄色油状物として得た。

300MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
0. 83-0. 93 (3H, m), 1. 24-1. 71 (19H, m), 2. 17-2. 47 (4H, m), 3. 00, 3. 14 (3H, s×2), 3. 38-3. 61 (6H, m), 3. 75 (2H, t, J=6. 7Hz), 4. 07-4. 18 (2H, m), 4. 25 (2H, q, J=7. 1Hz), 6. 84-6. 92 (2H, m), 7. 90 (1H, s).

元素分析値: C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> - 0.25H<sub>2</sub>Oとして

	C (%)
実測値	69.02
計算値	69.22

## [0151] 原料製造例9

(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシベンシリデン)-4-オキソブタン酸エチルエステル10. 7 g、炭酸カリウム8. 28 g、プロモ酢酸ターシャリーブチルエステル4. 9 mLをアセトニトリル15.0 mLに溶解し、一夜還流した。反応液を濃縮後、水と酢酸エチルに分配し、有機層を5%クエン酸水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣

特開2000-344748

130

\* 1. 02 gを白色粉末結晶として得た。融点98~99°C  
300MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
1. 40-1. 77 (8H, m), 2. 27-2. 43 (2H, m), 2. 67-2. 87 (2H, m), 2. 99-3. 17 (5H, m), 3. 35-3. 53 (6H, m), 3. 74, 3. 83 (2H, t×2, J=7. 1Hz), 4. 09, 4. 21 (2H, t×2, J=7. 1Hz), 6. 89, 6. 95 (2H, d×2, J=8. 6Hz), 7. 22-7. 43 (7H, m), 7. 90 (1H, s).

C (%) H (%) N (%)

7. 375. 28

7. 475. 35

\* H. m), 7. 38-7. 47 (2H, m), 7. 84-7. 88 (1H, b+s).

得られたエステル化合物1. 6 g および2 N水酸化ナトリウム水溶液9. 1 mLをメタノール60 mLに溶解し、60°Cで2時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸を加え、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣にヘキサンを加え析出する固体物を逸取することにより (E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(N-メチルヘプタノイルアミノ)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸1. 20 gを淡黄色粉末結晶として得た。融点84~85°C

300MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
0. 88-1. 00 (3H, m), 1. 30-1. 79 (16H, m), 2. 23-2. 52 (4H, m), 3. 07, 3. 21 (3H, s×2), 3. 38-3. 61 (6H, m), 3. 75-3. 87 (2H, m), 4. 12-4. 25 (2H, m), 6. 91-6. 99 (2H, m), 7. 38-7. 47 (2H, m), 7. 93, 7. 94 (1H, s×2).

C (%)

8. 425. 48

8. 515. 58

をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル=1:1)で精製し、(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-(4-tert-ブキシカルボニルメトキシベンシリデン)-4-オキソブタン酸エチルエステル13. 6 gを油状物として得た。得られたエステル化合物13. 6 gをジクロロメタン13.0 mLに溶解し、トリフルオロ酢酸8.0 mLを加え、室温にて一夜放置した。反応液を濃縮後、ジイソプロピルエーテルから結晶化させて (E)-4-

131

[2-エトキシカルボニル-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-1-ブテニル]フェノキシ酢酸1.0. 2gを得た。

## 【0152】実施例91

(E)-4-[2-エトキシカルボニル-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-1-ブテニル]フェノキシ酢酸1.04gとフェネチルアミン0.32mLをDMF10mLに溶解し、HO BtO. 42gおよびEDCI·HC10. 53gを0°Cにて加えた。室温で一夜攪拌した後、反応液を希塩酸と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒：酢酸エチル)で精製し(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-[(2-フェネチルカルバモイル)メトキシ]ベンジリデン]ブタン酸エチルエステル1.2gを無色の油状物として得た。

300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDC1, ppm)

1. 30-1. 65 (11H, m), 2. 18-2. 3 20  
6 (2H, m), 2. 84 (2H, t, J=7. 0H  
2), 3. 38-3. 63 (8H, m), 4. 26 (2  
H, q, J=7. 1Hz), 4. 48 (2H, s), \*

元素分析値：C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>として

C (%)

実測値 70. 73

計算値 71. 0

\* 6. 55-6. 63 (1H, m), 6. 85 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 13-7. 33 (5H, m), 7. 46 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 86 (1H, s)。

得られたエステル化合物1. 2gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液3. 5mLをメタノール35mLに溶解し、60°Cで5時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水とクロロホルムに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒：クロロホルム：メタノール=25:1)で精製し(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-[(2-フェネチルカルバモイル)メトキシ]ベンジリデン]ブタン酸0. 89gを得た。融点154~155°C

300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDC1, ppm)

1. 32-1. 70 (8H, m), 2. 15-2. 37  
(2H, m), 2. 85 (2H, t, J=7. 0H  
2), 3. 28-3. 70 (6H, m), 4. 49 (2  
H, s), 6. 57 (1H, brs), 6. 86 (2  
H, d, J=8. 6Hz), 7. 13-7. 33 (5  
H, m), 7. 37 (2H, d, J=8. 6Hz),  
7. 85 (1H, s)。

H (%) N (%)

6. 935. 59

6. 995. 71

\* q, J=7. 1Hz), 4. 36 (2H, s), 6. 7  
4-6. 92 (2H, m), 7. 14-7. 46 (7  
H, m), 7. 86 (1H, s)。

得られたエステル化合物1. 5gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液3. 7mLをメタノール37mLに溶解し、60°Cで5時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を希塩酸とクロロホルムに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒：クロロホルム：メタノール=25:1)で精製し(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[[N-メチル-N-(2-フェニルエチル)カルバモイル]メトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル1. 5gを無色の油状物として得た。

300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDC1, ppm)  
1. 30-1. 70 (11H, m), 2. 15-2. 3  
7 (2H, m), 2. 82-3. 02 (6H, m),

3. 36-3. 65 (7H, m), 4. 26 (2H, s), \*

元素分析値：C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>として

C (%)

実測値 71. 38

H (%) N (%)

7. 075. 47

計算値 71.40

## 【0154】実施例93

(E)-4-[2-エトキシカルボニル-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-1-ブテニル]フェノキシ酢酸1.04gとベンジルアミン0.27mLをDMF 5mLに溶解し、HOBt 0.42gおよびEDCI・HCl 0.53gを0℃にて加えた。室温で一夜攪拌した後、反応液を希塩酸と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒：クロロホルム：メタノール=25:1)で精製し(E)-2-[4-[(ベンジルカルバモイル)メトキシ]ベンジリデン]-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソブタン酸エチルエステル1.0gを無色の油状物として得た。

300MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
 1.32-1.70 (11H, m), 2.14-2.37 (2H, m), 3.35-3.60 (6H, m), 4.25 (2H, q, J=7.1Hz), 4.53-4.59 (4H, m), 6.87-6.96 (3H, m), 7.23-7.42 (7H, m), 7.86 (1H, s), \*

元素分析値: C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>として

C (%)

実測値 70.42

計算値 70.57

## 【0155】実施例94

(E)-4-[2-エトキシカルボニル-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-1-ブテニル]フェノキシ酢酸1.04gとN-メチルベンジルアミン0.32mLをDMF 5mLに溶解し、HOBt 0.42gおよびEDCI・HCl 0.53gを0℃にて加えた。室温で一夜攪拌した後、反応液を希塩酸と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒：クロロホルム：メタノール=50:1)で精製し(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[(N-メチルベンジルカルバモイル)メトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル1.25gを無色の油状物として得た。

300MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
 1.28-1.70 (11H, m), 2.14-2.37 (2H, m), 2.95 and 2.98 (3H, s), 3.35-3.61 (6H, m), 4.27-4.30 (2H, m), 4.60 and 4.62 (2H, s), 4.76 and 4.78 (2H, s), \*

元素分析値: C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>として

C (%)

実測値 70.74

特開2000-344748

134

7.195.55

\*m), 7.24-7.37 (5H, m), 7.46 (2H, d, J=8.6Hz), 7.86 (1H, s)。  
 得られたエステル化合物1.0gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液3.0mLをメタノール3.0mLに溶解し、60℃で5時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水とクロロホルムに分配し、有機層を食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒：クロロホルム：メタノール=25:1)で精製し(E)-2-[4-[(ベンジルカルバモイル)メトキシ]ベンジリデン]-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソブタン酸0.76gを得た。融点181~183℃  
 300MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
 1.32-1.70 (8H, m), 2.16-2.37 (2H, m), 3.29-3.56 (6H, m), 4.32-4.60 (4H, m), 6.84-6.96 (3H, m), 7.23-7.42 (7H, m), 7.86 (1H, s),

H (%) N (%)

6.725.88

6.795.88

\*s), 6.83-7.00 (2H, m), 7.14-7.48 (7H, m), 7.84 and 7.87 (1H, s)。

得られたエステル化合物1.25gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液3.6mLをメタノール3.6mLに溶解し、60℃で5時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水とクロロホルムに分配し、有機層を食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒：クロロホルム：メタノール=25:1)で精製し(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[(N-メチルベンジルカルバモイル)メトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸0.76gを得た。融点145~146℃  
 300MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)

1.30-1.70 (8H, m), 2.16-2.37 (2H, m), 2.97 and 2.99 (3H, s), 3.27-3.57 (6H, m), 4.60 and 4.62 (2H, s), 4.77 and 4.79 (2H, s), 6.84-7.02 (2H, m), 7.16-7.40 (7H, m), 7.83 and 7.86 (1H, s)。

H (%) N (%)

6.975.61

計算値 71.00

## 【0156】実施例95

(E)-4-[2-エトキシカルボニル-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-1-ブテニル]フェノキシ酢酸1.04gとN-メチルアニリン0.27mLをDMF5mLに溶解し、HOBT0.42gおよびEDCI・HCl0.53gを0°Cにて加えた。室温で一夜攪拌した後、反応液を希塩酸と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム:メタノール=25:1)で精製し(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[(N-メチルフェニルカルバモイル)メトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル1.16gを無色の油状物として得た。

300MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)

1.27-1.70 (11H, m), 2.15-2.37 (2H, m), 3.28-3.60 (9H, m), 4.24 (2H, q, J=7.1Hz), 4.21 (2\*

元素分析値: C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>として

C (%)

実測値 70.32

計算値 70.57

6.995.71

\*H, s), 6.77 (2H, d, J=8.6Hz), 7.22-7.50 (7H, m), 7.83 (1H, s)。

得られたエステル化合物1.15gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液3.5mLをメタノール3.5mLに溶解し、60°Cで5時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水とクロロホルムに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム:メタノール=25:1)で精製し(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[(N-メチルフェニルカルバモイル)メトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル1.26gを得た。融点143~144°C

300MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)

1.30-1.70 (8H, m), 2.15-2.36 (2H, m), 3.28-3.57 (9H, m), 4.24 (2H, s), 4.21 (2H, s), 6.78 (2H, d, J=8.6Hz), 7.22-7.52 (7H, m), 7.83 (1H, s)。

H (%) N (%)

6.655.76

6.775.88

\*2), 7.12-7.33 (5H, m), 7.48 (2H, d, J=8.6Hz), 7.86 (1H, s)。

得られたエステル化合物1.4gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液3.7mLをメタノール3.7mLに溶解し、60°Cで5時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水とクロロホルムに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:酢酸エチル)で精製し(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-[(3-フェニルプロピルカルバモイル)メトキシ]ベンジリデン]ブタン酸0.91gを得た。融点115~116°C

300MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)

1.30-1.70 (8H, m), 1.72-1.96 (2H, m), 2.17-2.36 (2H, m), 2.65 (2H, t, J=7.4Hz), 3.28-3.57 (8H, m), 4.49 (2H, s), 6.43-6.57 (1H, m), 6.92 (2H, d, J=8.6Hz), 7.09-7.31 (5H, m), 7.39 (2H, d, J=8.6Hz), 7.85 (1H, s)。

## 【0157】実施例96

(E)-4-[2-エトキシカルボニル-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-1-ブテニル]フェノキシ酢酸1.04gと3-フェニルプロピルアミン0.36mLをDMF1.0mLに溶解し、HOBT0.42gおよびEDCI・HCl0.53gを0°Cにて加えた。室温で一夜攪拌した後、反応液を希塩酸と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:酢酸エチル)で精製し(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-[(3-フェニルプロピルカルバモイル)メトキシ]ベンジリデン]ブタン酸エチルエステル1.4gを無色の油状物として得た。

300MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)

1.28-1.70 (11H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 2.17-2.37 (2H, m), 2.64 (2H, t, J=7.4Hz), 3.34-3.60 (8H, m), 4.25 (2H, q, J=7.1Hz), 4.48 (2H, s), 6.48-6.57 (1H, m), 6.91 (2H, d, J=8.6Hz) \*

元素分析値: C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>として

C (%)

H (%) N (%)

実測値 71.23  
計算値 71.40

## [0158] 実施例97

(E)-4-[2-エトキシカルボニル-4-(シス-ヘキサヒドロイソイントリン-2-イル)-4-オキソ-1-ブテニル]フェノキシ酢酸1.04gとアニリン0.23mLをDMF5mLに溶解し、HOBT0.42gおよびEDCI·HCl0.53gを0°Cにて加えた。室温で一夜搅拌した後、反応液を希塩酸と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒：クロロホルム：メタノール=50:1)で精製し、(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソイントリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-[(フェニルカルバモイル)メトキシ]ベンジリデン]ブタン酸エチルエステル1.17gを無色の油状物として得た。

300MHz  $^1$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
1.28-1.70 (11H, m), 2.14-2.48 (2H, m), 3.37-3.62 (6H, m), 4.25 (2H, q, J=7.1Hz), 4.63 (2H, s), 6.99 (2H, d, J=8.6Hz), 7.12-7.40 (3H, m), 7.51 (2H, \*元素分析値: C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>として

C (%)  
実測値 69.95  
計算値 70.11

## [0159] 原料製造例10

(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソイントリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシベンジリデン)-4-オキソブタン酸エチルエステル1.0.7g、炭酸カリウム8.28g、4-ブロモブタン酸エチルエステル6.44gをアセトニトリル150mLに溶解し、一夜還流した。反応液を濃縮後、水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル=1:1)で精製し、(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソイントリン-2-イル)-2-[4-(4-エトキシカルボニルブロボキシ)ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル1.4gを油状物として得た。得られたエステル化合物をエタノール300mLに溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液300mLを加え、室温にて一夜放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解しイソプロピルエーテルで洗浄後、1N塩酸を加えて酸性とした。析出する油状物をクロロホルムで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: クロロホルム: メタノール=50:1)で精製し、(E)-4-[4-[(2-エトキシカルボニル-4-(シス-ヘキサヒドロイソイントリン-2-イル)-4-オキソ-1-ブテニル]フェノキシ]ブタン酸8.4gを得た。

7.055.49  
7.195.55

\* d, J=8.6Hz), 7.55-7.63 (2H, m) 7.87 (1H, s), 8.26 (1H, br s)。

得られたエステル化合物1.17gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液3.7mLをメタノール37mLに溶解し、60°Cで5時間搅拌した。反応液を濃縮後、残渣を水とクロロホルムに分配し、有機飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: クロロホルム: メタノール=25:1)で精製し、(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソイントリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-[(フェニルカルバモイル)メトキシ]ベンジリデン]ブタン酸0.26gを得た。融点173~174°C

300MHz  $^1$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
1.30-1.70 (8H, m), 2.15-2.36 (2H, m), 3.30-3.58 (6H, m), 4.63 (2H, s), 7.01 (2H, d, J=8.6Hz), 7.12-7.47 (5H, m), 7.56-7.62 (2H, m), 7.87 (1H, s), 8.25 (1H, s)。

H (%) N (%)  
6.486.02  
6.546.06

シス-ヘキサヒドロイソイントリン-2-イル)-4-オキソ-1-ブテニル]フェノキシ]ブタン酸8.4gを得た。

## 実施例98

(E)-4-[4-[(2-エトキシカルボニル-4-(シス-ヘキサヒドロイソイントリン-2-イル)-4-オキソ-1-ブテニル]フェノキシ]ブタン酸1.09gとベンジルアミン0.27mLをDMF10mLに溶解し、HOBT0.42gおよびEDCI·HCl0.53gを0°Cにて加えた。室温で一夜搅拌した後、反応液を希塩酸と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: クロロホルム: メタノール=50:1)で精製し、(E)-2-[4-[3-(ベンジルカルバモイル)ブロボキシ]ベンジリデン]-4-(シス-ヘキサヒドロイソイントリン-2-イル)-4-オキソブタン酸エチルエステル1.3gを無色の油状物として得た。

300MHz  $^1$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
1.28-1.70 (11H, m), 2.08-2.37 (4H, m), 2.43 (2H, t, J=7.2Hz), 3.35-3.61 (6H, m), 4.02 (2H, t, J=5.9Hz), 4.25 (2H, q, J=

139

7. 1 Hz), 4. 43 (1H, s), 4. 45 (1H, s), 5. 80-5. 97 (1H, m), 6. 83 (2H, d, J=8. 6 Hz), 7. 22-7. 40 (5H, m), 7. 40 (2H, d, J=8. 6 Hz), 7. 86 (1H, s)。

得られたエステル化合物1. 3gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液3. 7mLをメタノール3.7mLに溶解し、60°Cで5時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を1N塩酸とクロロホルムに分配し、有機層を有機酸和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：クロロホルム：メタノール=2.5:1）で精製し（E）-2-[4-[3-（ベンジルカルバモイル）プロポキシ]ベンジリデン] -4-（シス-ヘキサヒドロイソイソドリン-2-イル）-4-オキソブタン酸0. 62gを得た。融点188~190°C

元素分析値：C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> · 0. 25H<sub>2</sub>Oとして

C (%)	H (%)	N (%)
実測値 70. 83	7. 085. 37	
計算値 70. 77	7. 235. 50	

【0160】実施例99

(E)-4-[4-[2-エトキシカルボニル-4-（シス-ヘキサヒドロイソイソドリン-2-イル）-4-オキソ-1-ブテニル]フェノキシ]ブタン酸1. 2gとアニリン0. 25mLをDMF1.0mLに溶解し、HOBT0. 46gおよびEDCI·HC10. 58gを0°Cにて加えた。室温で一夜攪拌した後、反応液を希塩酸と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：クロロホルム：メタノール=5.0:1）で精製し（E）-4-[シス-ヘキサヒドロイソイソドリン-2-イル]-4-オキソ-2-[4-[3-（フェニルカルバモイル）プロポキシ]ベンジリデン]ブタン酸エチルエステル1. 1gを淡黄色の油状物として得た。

300MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) 1. 33-1. 70 (11H, m), 2. 10-2. 37 (4H, m), 2. 55 (2H, t, J=7. 2 Hz), 3. 34-3. 62 (6H, m), 3. 96 (2H, t, J=6. 0 Hz), 4. 19 (2H, q, J=7. 1 Hz), 6. 82 (2H, d, J=8. 6 Hz), 7. 03-7. 34 (3H, m), 7. 37 (2H, s)。

元素分析値：C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> · 0. 5H<sub>2</sub>Oとして

C (%)	H (%)	N (%)
実測値 69. 93	6. 865. 46	
計算値 69. 72	7. 065. 61	

【0161】実施例100

(E)-4-（シス-ヘキサヒドロイソイソドリン-2-イル）-2-[4-[2-（N-メチルアミノ）エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル塩酸塩1. 8g、キノリン-2-カルボン酸0. 52g、トリエチルアミン1. 1mLをTHF4.0mL

140

\*シ]ベンジリデン] -4-（シス-ヘキサヒドロイソイソドリン-2-イル）-4-オキソブタン酸0. 62gを得た。融点188~190°C

300MHz <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1. 22-1. 70 (8H, m), 1. 88-2. 40 (6H, m), 3. 16-3. 55 (6H, m), 4. 00 (2H, t, J=6. 3 Hz), 4. 26 (1H, s), 4. 28 (1H, s), 6. 95 (2H, d, J=8. 6 Hz), 7. 14-7. 32 (5H, m), 7. 38 (2H, d, J=8. 6 Hz), 7. 67 (1H, s), 8. 38 (1H, t, J=5. 5 Hz), 12. 37 (1H, brs)。

10

\*H, d, J=8. 6 Hz), 7. 51 (2H, d, J=7. 8 Hz), 7. 85 (1H, s), 7. 97 (1H, s)。

得られたエステル化合物1. 1gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液3. 2mLをメタノール3.2mLに溶解し、60°Cで5時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を1N塩酸とクロロホルムに分配し、有機層を有機酸和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：クロロホルム：メタノール=2.5:1）で精製し（E）-4-（シス-ヘキサヒドロイソイソドリン-2-イル）-4-オキソ-2-[4-[3-（フェニルカルバモイル）プロポキシ]ベンジリデン]ブタン酸0. 87gを得た。融点204~206°C

300MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) 1H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1. 22-1. 65 (8H, m), 2. 04 (2H, t, J=6. 8 Hz), 2. 10-2. 33 (2H, m), 3. 16-3. 56 (6H, m), 4. 06 (2H, t, J=6. 3 Hz), 6. 92-7. 06 (3H, m), 7. 22-7. 43 (4H, m), 7. 59 (2H, d, J=7. 6 Hz), 7. 67 (1H, s), 9. 93 (1H, s), 12. 37 (1H, brs)。

30

C (%)	H (%)	N (%)
実測値 69. 93	6. 865. 46	
計算値 69. 72	7. 065. 61	

溶解し、0°CにてHOBT0. 75gおよびEDCI·HC10. 94gを加え、室温にて19時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：酢酸エチ

50

141

ル)で精製することにより(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-[N-メチル(キノリン-2-イルカルボニル)アミノ]エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル2.0gを白色無定形固体として得た。  
 300MHz  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm)  
 1. 29-1. 68 (11H, m), 2. 17-2. 37 (2H, m), 3. 30, 3. 32 (3H, s)  
 2. 3. 36-3. 61 (6H, m), 4. 02 (2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 4. 20-4. 41 (4H, m), 6. 81, 6. 96 (2H, d $\times$ 2,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7. 38, 7. 45 (2H, d $\times$ 2,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7. 57-7. 89 (5H, m), 8. 09 (1H, dd,  $J=8.4, 19.0\text{Hz}$ ), 8. 26 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ )。

得られたエステル化合物1.6gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液9.1mLをメタノール60mLに溶解し、60°Cで2時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸を加え、析出する油状物を酢酸エキ

元素分析値:  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$  - 0.75H<sub>2</sub>Oとして

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	69.43	6.877.19	
計算値	69.23	6.637.57	

#### 【0162】実施例101

特開平9-48779号公報に記載の方法にて合成される2-[[(1-フェニルエチリデン)アミノ]オキシ]エタノール0.50g、メタンスルホニルクロリド0.23mL、およびトリエチルアミン0.46mLをジクロロメタン20mLに溶解し一晩放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をアセトニトリル20mLに溶解し、(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシベンジリデン)-4-オキソブタン酸エチルエステル1.0g、炭酸カリウム0.77gを加え、一晩還流した。反応液を濃縮後、残渣を水と酢酸エチルに分配し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=2:1)により精製し(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-[[(1-フェニルエチリデン)アミノ]オキシ]エトキシ]ベンジリデン]ブタン酸エチルエステル0.9gを得た。

300MHz  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm)  
 1. 30-1. 70 (11H, m), 2. 15-2. 37 (5H, m), 3. 34-3. 60 (6H, m), 4. 30 (2H, q,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 4. 54 (2H,

元素分析値:  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$  - 0.25H<sub>2</sub>Oとして

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	70.55	6.965.59	

142

\* チルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム:メタノール=9.5:5)で精製し(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-[N-メチル(キノリン-2-イルカルボニル)アミノ]エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸1.20gを白色無定形固体として得た。

300MHz  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm)  
 1. 30-1. 69 (8H, m), 2. 17-2. 37 (2H, m), 3. 27-3. 56 (9H, m), 4. 02 (2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 4. 29, 4. 38 (4H, t $\times$ 2,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 6. 81, 6. 96 (2H, d $\times$ 2,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7. 30, 7. 37 (2H, d $\times$ 2,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7. 57-7. 89 (5H, m), 8. 09 (1H, dd,  $J=8.4, 19.0\text{Hz}$ ), 8. 27 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ )。

\* H, t,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 6. 95 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7. 32-7. 46 (5H, m), 7. 59-7. 68 (2H, m), 7. 86 (1H, s)。  
 得られたエステル化合物0.9gおよび1N水酸化ナトリウム水溶液5.2mLをメタノール2.5mLに溶解し、60°Cで4時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解しクエン酸を酸性とし、析出する油状物をクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム:メタノール=2.5:1)で精製し(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-[[(1-フェニルエチリデン)アミノ]オキシ]エトキシ]ベンジリデン]ブタン酸0.67gを得た。融点177~178°C

300MHz  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm)  
 1. 30-1. 70 (8H, m), 2. 16-2. 36 (5H, m), 3. 25-3. 57 (6H, m), 4. 30 (2H, q,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 4. 54 (2H, t,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 6. 96 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7. 30 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7. 33-7. 46 (3H, m), 7. 59-7. 68 (2H, m), 7. 82 (1H, s)。

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	70.55	6.965.59	

計算値 70.35

## 【0163】実施例102

2-[[[1-(2-ピリジル)エチリデン]アミノ]オキシ]エタノール1.8g、メタンスルホニルクロリド1.3g、およびトリエチルアミン1.7mLをジクロロメタン50mLに溶解し一晩放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をアセトニトリル100mLに溶解し、(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシベンジリデン)-4-オキソブタン酸エチルエステル3.6g、炭酸カリウム1.7gを加え、一晩還流した。反応液を濃縮後、残渣を水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=2:1)により精製し(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-[2-[[1-(2-ピリジル)エチリデン]アミノ]オキシ]エトキシ]ベンジリデン]-ブタン酸エチルエステル4.2gを淡黄色油状物として得た。

300MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
 1.32-1.72 (11H, m), 2.20-2.42 (5H, m), 3.40-3.53 (6H, m), 4.24-4.38 (4H, m), 4.62 (2H, t, J=6.7Hz), 7.00 (2H, d, J=8.0Hz), \*

元素分析値: C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>として

	C (%)
実測値	68.11
計算値	68.41

## 【0164】実施例103

特開平9-48779号公報に記載の方法にて合成される2-[[ $\langle$ フェニルメチレン]アミノ]オキシ]エタノール1.7g、メタンスルホニルクロリド1.4g、およびトリエチルアミン2.2mLをジクロロメタン50mLに溶解し一晩放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をアセトニトリル100mLに溶解し、(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシベンジリデン)-4-オキソブタン酸エチルエステル2.9g、炭酸カリウム2.2gを加え、6時間還流した。反応液を濃縮後、残渣を水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=1:1)により精製し(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-[2-[[ $\langle$ フェニルメチレン]アミノ]オキシ]エトキシ]ベンジリデン]-ブタン酸エチルエステル2.8gを淡黄色油状物として得た。

300MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)

144	7.025.66
	*6Hz), 7.28-7.34 (1H, m), 7.47 (2H, d, J=8.6Hz), 7.71 (1H, dt, J=1.8, 7.7Hz), 7.90-7.97 (2H, m), 8.62-8.67 (1H, m).
16	得られたエステル化合物4.2gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液24mLをメタノール200mLに溶解し、60°Cで3時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解しクエン酸で酸性とし、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、析出する固体物を濾取することにより(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-[2-[[1-(2-ピリジル)エチリデン]アミノ]オキシ]エトキシ]ベンジリデン]-ブタン酸2.8gを白色粉末結晶として得た。融点 155~157°C 300MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl <sub>3</sub> , ppm) 1.48-1.74 (8H, m), 2.25-2.43 (5H, m), 3.37-3.60 (6H, m), 4.38 (2H, t, J=6.7Hz), 4.65 (2H, t, J=6.7Hz), 7.02 (2H, d, J=8.6Hz), 7.30-7.37 (1H, m), 7.40 (2H, d, J=8.6Hz), 7.74 (1H, dt, J=1.8, 7.7Hz), 7.90-7.98 (2H, m), 8.66-8.69 (1H, m).
20	
24	
30	H (%) N (%) 6.758.48 6.778.55
30	1.36-1.73 (11H, m), 2.22-2.43 (2H, m), 3.41-3.57 (6H, m), 4.27-4.39 (4H, m), 4.58 (2H, t, J=6.7Hz), 7.00 (2H, d, J=8.6Hz), 7.40-7.52 (5H, m), 7.60-7.67 (2H, m), 7.93 (1H, s), 8.20 (1H, s).
40	得られたエステル化合物2.8gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液17mLをメタノール170mLに溶解し、60°Cで3時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解しクエン酸で酸性とし、析出する油状物をクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、析出する固体物を濾取することにより(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-[2-[[ $\langle$ フェニルメチレン]アミノ]オキシ]エトキシ]ベンジリデン]-ブタン酸1.75gを白色粉末結晶として得た。融点 137~139°C 300MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl <sub>3</sub> , ppm) 1.39-1.77 (8H, m), 2.28-2.41 (2H, m), 3.32-3.53 (6H, m), 4.36

(2H, t, J=6.7Hz), 4.59 (2H, t, J=6.7Hz), 7.02 (2H, d, J=8.6Hz), 7.32-7.38 (2H, m), 7.42-\*

元素分析値: C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>として

	C (%)
実測値	70.35
計算値	70.57

【0165】実施例104

2-[[[フェニル(2-ビリジル)メチレン]アミノ]オキシ]エタノール2.6g、メタンスルホニルクロリド1.5g、およびトリエチルアミン2.2mLをシクロロメタン50mLに溶解し一晩放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をアセトニトリル100mLに溶解し、(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシベンジリデン)-4-オキソブタン酸エチルエステル3.9g、炭酸カリウム3.0gを加え、5時間還流した。反応液を濃縮後、残渣を水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=1:1)により精製し(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-[2-[[[フェニル(2-ビリジル)メチレン]アミノ]オキシ]エトキシ]ベンジリデン]-ブタン酸エチル4.0gを淡黄色油状物として得た。

300MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)

1.35-1.80 (11H, m), 2.23-2.43 (2H, m), 3.42-3.67 (6H, m), 4.28-4.41 (4H, m), 4.65 (2H, t, J=6.7Hz), 6.98 (2H, d, J=8.6Hz), 7.26-7.49 (8H, m), 7.63-7.75 (2H, m), 7.83 (1H, s), 8.61-8.68 (1H, m)。

元素分析値: C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>として

	C (%)
実測値	71.43
計算値	71.59

【0166】実施例105

(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシベンジリデン)-4-オキソブタン酸エチルエステル1.7g、トリフェニルホスフィン1.6g、ジエチルアゾジカルボキシラート1.1gをTHF30mLに溶解し、室温にて(5-メチル-2-(2-ジメチルアミノフェニル)-4-オキサゾリル)エタノール1.2gおよびトリエチルアミン1.7mLを加え、27時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=3:2)で精製することにより(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-[(5-メチル-2-(2-ジメチルアミノフェニル)-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジリデン]-ブ

\*7.48 (3H, m), 7.62-7.68 (2H, m), 7.87 (1H, s), 8.21 (1H, s)。

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	70.35	6.8	5.75
計算値	70.57	6.77	5.88

\*6Hz), 7.31-7.55 (8H, m), 7.71-7.82 (2H, m), 7.93 (1H, s), 8.67-8.72 (1H, m)。

得られたエステル化合物4.0gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液21mLをメタノール210mLに溶解し、60°Cで3時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解しクエン酸で酸性とし、析出する油状物をクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム:メタノール=98:2)により精製し、(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-[2-[[[フェニル(2-ビリジル)メチレン]アミノ]オキシ]エトキシ]ベンジリデン]-ブタン酸エチル8.0gを白色粉末結晶として得た。融点112~114°C

300MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
1.30-1.68 (8H, m), 2.17-2.33 (2H, m), 3.28-3.57 (6H, m), 4.31 (2H, t, J=6.7Hz), 4.59 (2H, t, J=6.7Hz), 6.92 (2H, d, J=8.6Hz), 7.26-7.49 (8H, m), 7.63-7.75 (2H, m), 7.83 (1H, s), 8.61-8.68 (1H, m)。

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	71.43	6.387	4.6
計算値	71.59	6.377	5.9

シ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル1.4gを無色油状物として得た。

300MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
1.28-1.69 (11H, m), 2.18-2.39 (5H, m), 2.71 (6H, s), 3.00 (2H, t, J=6.7Hz), 3.36-3.60 (6H, m), 4.20-4.33 (4H, m), 6.87-7.03 (4H, m), 7.27-7.35 (1H, m), 7.41 (2H, d, J=8.6Hz), 7.69 (1H, dd, J=1.7, 7.7Hz), 7.86 (1H, s)。

得られたエステル化合物1.4gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液7.2mLをメタノール70mLに溶解し、60°Cで5時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を

147

水に溶解し、クエン酸を加え、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(扇開溶媒:クロロホルム:メタノール=9.8:2)で精製し(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソイントリノ-2-イル)-2-[4-[2-[5-メチル-2-(2-ジメチルアミノフェニル)-4-オキソジリル]エトキシ]ベンシリデン]-4-オキソブタン酸0.75gを淡黄色無定形固体として得た。

元素分析値: C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>·1.5H<sub>2</sub>Oとして

	C (%)
実測値	67.64
計算値	67.79

148

\* 300MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)

1. 31-1. 67 (8H, m), 2. 16-2. 33 (2H, m), 2. 38 (3H, s), 2. 87 (6H, brs), 3. 03 (2H, t, J=6. 7Hz), 3. 30-3. 54 (6H, m), 4. 31 (2H, t, J=6. 7Hz), 6. 90 (2H, d, J=8. 6Hz), 6. 99-7. 11 (2H, m), 7. 29-7. 42 (3H, m), 7. 73-7. 78 (1H, m), 7. 84 (1H, s)。

## 【0167】実施例106

特開平9-48779号公報に記載の方法にて合成される2-[[1-(3-ビリジル)エチリデン]アミノ]オキシ]エタノール1.0g、メタンスルホニルクロリド0.7g、およびトリエチルアミン0.93mLをジクロロメタン4.0mLに溶解し一晩放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をアセトニトリル6.0mLに溶解し、(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソイントリノ-2-イル)-2-(4-ヒドロキシベンシリデン)-4-オキソブタン酸エチルエステル2.0g、炭酸カリウム1.5gを加え、一晩還流した。反応液を濃縮後、残渣を水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(扇開溶媒:酢酸エチル)により精製し(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソイントリノ-2-イル)-4-オキソ-2-[4-[2-[[1-(3-ビリジル)エチリデン]アミノ]オキシ]エトキシ]ベンシリデン]-ブタン酸エチルエステル2.5gを褐色油状物として得た。

300MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)

1. 35-1. 74 (11H, m), 2. 22-2. 42 (5H, m), 3. 42-3. 67 (6H, m), 4. 27-4. 39 (4H, m), 4. 62 (2H, t, J=6. 7Hz), 7. 00 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 33-7. 39 (1H, m), 7. 49\*

元素分析値: C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>·0.25H<sub>2</sub>Oとして

	C (%)
実測値	67.70
計算値	67.79

	H (%)	N (%)
	6. 618. 24	
	6. 818. 47	

## 【0168】実施例107

特開平9-48779号公報に記載の方法にて合成される2-[[1-[4-(2-ビリジル)フェニル]エチリデン]アミノ]オキシ]エタノール0.90g、メタンスルホニルクロリド0.44g、およびトリエチルアミン0.59mLをジクロロメタン4.0mLに溶解し一晩放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウム

\* (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 92 (1H, s), 8. 01 (1H, dt, J=1. 6, 8. 0Hz), 8. 65 (1H, dd, J=1. 6, 4. 8Hz), 8. 93 (1H, dd, J=0. 5, 2. 1Hz)。

得られたエステル化合物2.5gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液14.5mLをメタノール15.0mLに溶解し、60°Cで3時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解しクエン酸で酸性とし、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、析出する固体物を塩析することにより(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソイントリノ-2-イル)-4-オキソ-2-[4-[2-[[1-(3-ビリジル)エチリデン]アミノ]オキシ]エトキシ]ベンシリデン]-ブタン酸1.72gを淡黄色粉末結晶として得た。融点120~122°C。

300MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)

1. 37-1. 75 (8H, m), 2. 23-2. 42 (5H, m), 3. 38-3. 63 (6H, m), 4. 37 (2H, t, J=6. 7Hz), 4. 63 (2H, t, J=6. 7Hz), 7. 02 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 37-7. 48 (3H, m), 7. 94 (1H, s), 8. 05 (1H, dt, J=1. 6, 8. 0Hz), 8. 68 (1H, dd, J=1. 6, 4. 8Hz), 8. 96 (1H, dd, J=0. 5, 2. 1Hz)。

元素分析値: C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>·0.25H<sub>2</sub>Oとして

	C (%)
実測値	67.70
計算値	67.79

	H (%)	N (%)
	6. 618. 24	
	6. 818. 47	

て乾燥し、濃縮した。残渣をアセトニトリル4.0mLに溶解し、(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソイントリノ-2-イル)-2-(4-ヒドロキシベンシリデン)-4-オキソブタン酸エチルエステル1.3g、炭酸カリウム1.0gを加え、一晩還流した。反応液を濃縮後、残渣を水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留

去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：酢酸エチル）により精製し（E）-4-（シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル）-4-オキソ-2-[4-[2-[[1-[4-(2-ビリジル)フェニル]エチリデン]アミノ]オキシ]エトキシ]ベンジリデン]ブタン酸エチルエステル1.7gを褐色油状物として得た。

300MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
 1. 34-1. 74 (11H, m), 2. 21-2. 41 (5H, m), 3. 41-3. 66 (6H, m), 4. 31 (2H, q, J=7. 1Hz), 4. 38 (2H, t, J=6. 7Hz), 4. 63 (2H, t, J=6. 7Hz), 7. 02 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 28-7. 33 (1H, m), 7. 49 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 79-7. 87 (4H, m), 7. 93 (1H, s), 8. 04-8. 11 (2H, m), 8. 74-8. 78 (1H, m).

得られたエステル化合物1.7gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液8.6mLをメタノール100mLに溶解し、60°Cで3時間搅拌した。反応液を濃縮後、残渣を\*20

元素分析値：C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>·0.5H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	70. 76	6. 756. 79	
計算値	70. 68	6. 766. 87	

#### [0169] 実施例108

2-[[1-(2-ビリジル)エチリデン]アミノ]オキシ]エタノール0.76g、メタンスルホニルクロリド0.53g、およびトリエチルアミン0.71mLをジクロロメタン30mLに溶解し一晩放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をアセトニトリル60mLに溶解し、（E）-4-（アゾナン-1-イル）-2-（4-ヒドロキシベンジリデン）-4-オキソブタン酸エチルエステル1.5g、炭酸カリウム1.2gを加え、一晩還流した。反応液を濃縮後、残渣を水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル=3:1）により精製し（E）-4-（アゾナン-1-イル）-4-オキソ-2-[4-[2-[[1-(2-ビリジル)エチリデン]アミノ]オキシ]エトキシ]ベンジリデン]ブタン酸エチルエステル1.6gを淡黄色油状物として得た。

300MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
 1. 38 (3H, t, J=7. 1Hz), 1. 57-1. 94 (12H, m), 2. 41 (3H, s), 3. 50-3. 55 (6H, m), 4. 27-4. 41 (4H, m), 4. 64 (2H, t, J=6. 7Hz), 7. 00 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 29-\*

元素分析値：C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>·0.5H<sub>2</sub>Oとして

\*水に溶解しクエン酸で酸性とし、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：クロロホルム：メタノール=9.8:2）で精製し（E）-4-（シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル）-4-オキソ-2-[4-[2-[[1-[4-(2-ビリジル)フェニル]エチリデン]アミノ]オキシ]エトキシ]ベンジリデン]ブタン酸1.19gを白色粉末結晶として得た。融点133~135°C

300MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
 1. 31-1. 69 (8H, m), 2. 17-2. 35 (5H, m), 3. 29-3. 57 (6H, m), 4. 32 (2H, t, J=6. 7Hz), 4. 57 (2H, t, J=6. 7Hz), 6. 97 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 23-7. 30 (1H, m), 7. 34 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 73-7. 82 (4H, m), 7. 86 (1H, s), 7. 97-8. 04 (2H, m), 8. 70-8. 76 (1H, m).

元素分析値：C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	70. 76	6. 756. 79	
計算値	70. 68	6. 766. 87	

\*7. 37 (1H, m), 7. 41 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 69-7. 77 (1H, m), 7. 89-7. 98 (2H, m), 8. 64-8. 69 (1H, m).

得られたエステル化合物1.6gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液9.2mLをメタノール92mLに溶解し、60°Cで3時間搅拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解しクエン酸で酸性とし、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：クロロホルム：メタノール=9.7:3）で精製し（E）-4-（アゾナン-1-イル）-4-オキソ-2-[4-[2-[[1-(2-ビリジル)エチリデン]アミノ]オキシ]エトキシ]ベンジリデン]ブタン酸1.6gを白色無定形固体として得た。

300MHz  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
 1. 52-1. 95 (12H, m), 2. 42 (3H, s), 3. 44-3. 67 (6H, m), 4. 38 (2H, t, J=6. 7Hz), 4. 65 (2H, t, J=6. 7Hz), 7. 02 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 31-7. 42 (3H, m), 7. 75 (1H, dt, J=1. 7, 7. 7Hz), 7. 92-7. 99 (2H, m), 8. 66-8. 72 (1H, m).

151

	C (%)
実測値	66.90
計算値	66.91

## 【0170】実施例109

(E)-4-(アゾナン-1-イル)-2-(4-ヒドロキシベンシリデン)-4-オキソブタン酸エチルエステル12.4g, トリフェニルホスフィン11.3g, シエチルアゾカルボキシラート7.5gをTHF200mLに溶解し, 室温にて2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エタノール7.0gおよびトリエチルアミン12mLを加え, 2時間攪拌した。反応液を濃縮後, 残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル=2:1)で精製することにより(E)-4-(アゾナン-1-イル)-2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンシリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル11.2gを無色油状物として得た。得られたエステル化合物11.2gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液62mLをメタノール620mLに溶解し, 60°Cで3時間攪拌した。反応液を濃縮後, 残渣を水に\*20

元素分析値: C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>として

	C (%)
実測値	72.42
計算値	72.07

【0171】上記の原料製造例および実施例で得られる化合物の構造式は下記化19-化34に示す通りである。

152

	H (%)	N (%)
	6.978.27	
	7.228.36	

\* 溶解し, クエン酸を加え, 挙出する油状物を酢酸エチルで抽出し, 鮫和食塩水で洗浄後, 硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し, 残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: クロロホルム: メタノール=97:3)で精製し(E)-4-(アゾナン-1-イル)-2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンシリデン]-4-オキソブタン酸7.6gを白色粉末結晶として得た。融点149~151°C  
300MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)  
1.46-1.88 (12H, m), 2.37 (3H, s), 2.99 (2H, t, J=6.7Hz), 3.40-3.60 (6H, m), 4.26 (2H, t, J=6.7Hz), 6.89 (2H, d, J=8.6Hz), 7.32 (2H, d, J=8.6Hz), 7.38-7.47 (3H, m), 7.89 (1H, s), 7.95-8.01 (2H, m)。

	H (%)	N (%)
	7.05.31	
	7.025.42	

## 【0172】

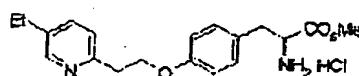
## 【化19】

153

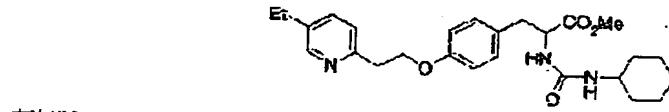
(78)

特開2000-344748

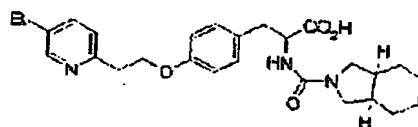
154



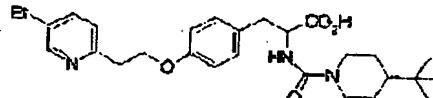
### 实施例1



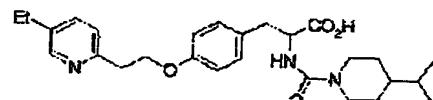
## 实施932



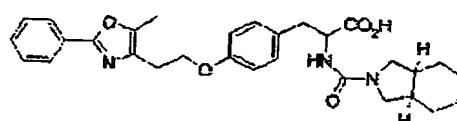
### 实验操作3



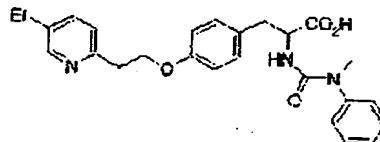
宋史卷四



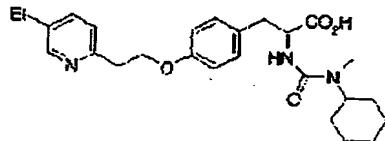
宋詩卷五



### 实施例6



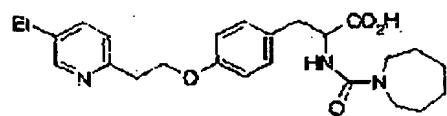
### 実験例 7



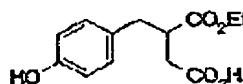
[0173]

[1520]

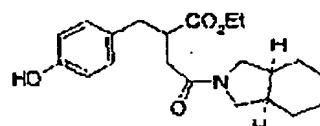
実施例8



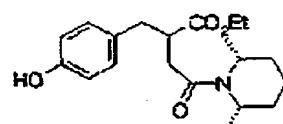
原料製造例2



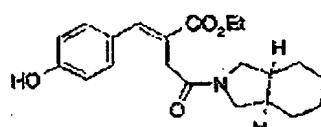
原料製造例3



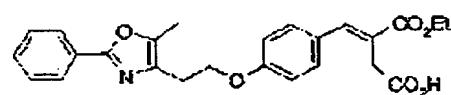
原料製造例4



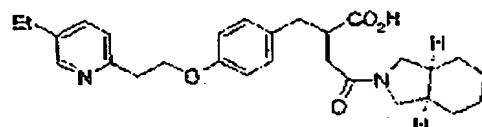
原料製造例5



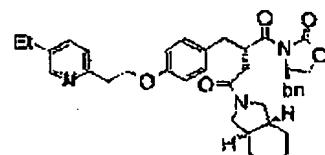
原料製造例6



実施例9

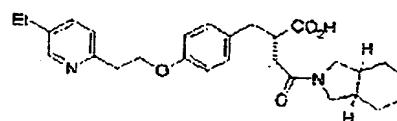


原料製造例7

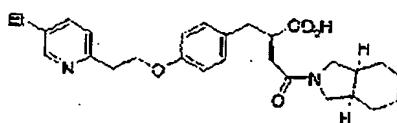


实施例10

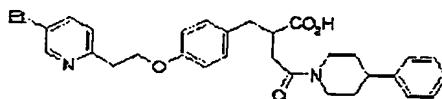
158



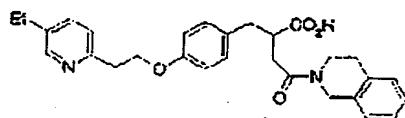
实施例11



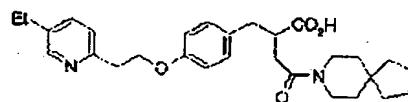
实施例12



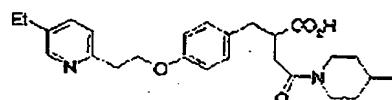
实施例13



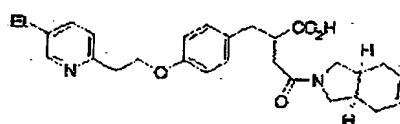
实施例14



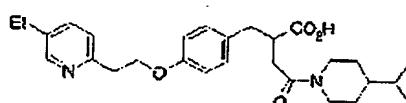
实施例15



实施例16



实施例17



[0175]

40 [化22]

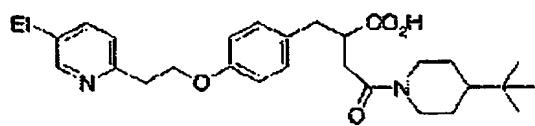
(81)

特開2000-344748

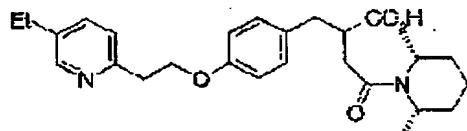
159

160

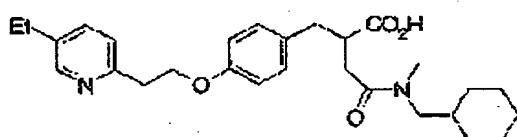
実施例18



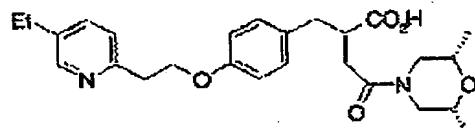
実施例19



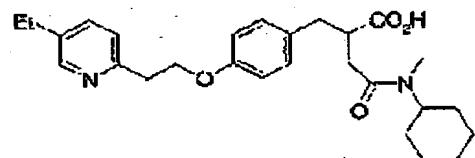
実施例20



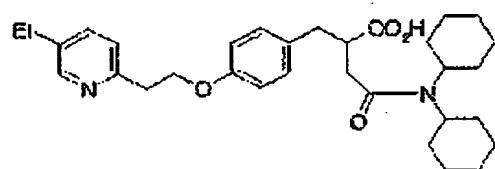
実施例21



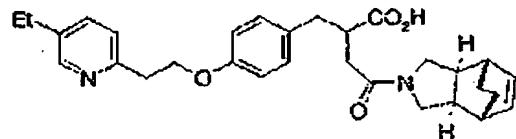
実施例22



実施例23



実施例24



[0176]

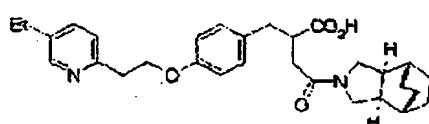
【化23】

161  
実施例2.5

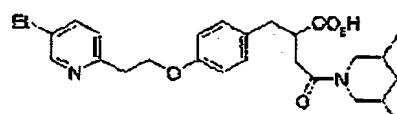
(82)

特開2000-344748

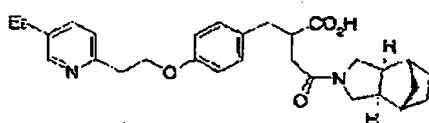
162



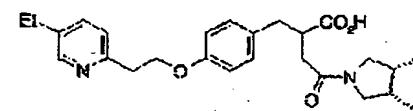
実施例2.6



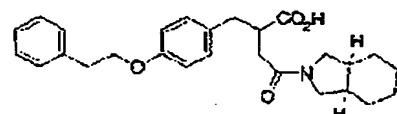
実施例2.7



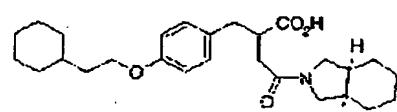
実施例2.8



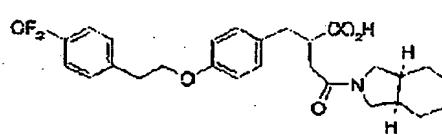
実施例2.9



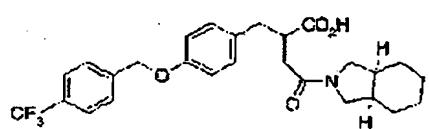
実施例3.0



実施例3.1

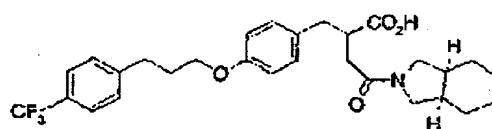


実施例3.2

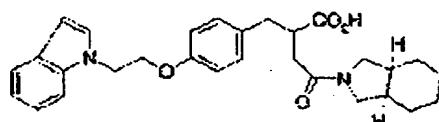


【0177】

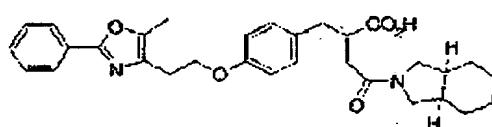
【化24】

163  
実施例3.3

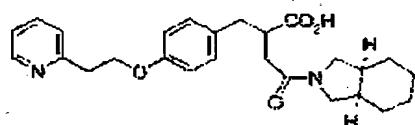
実施例3.4



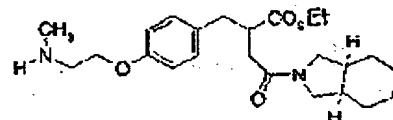
実施例3.5



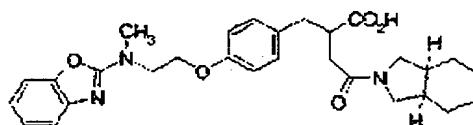
実施例3.6



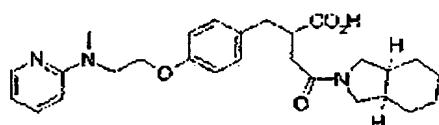
実施例3.8



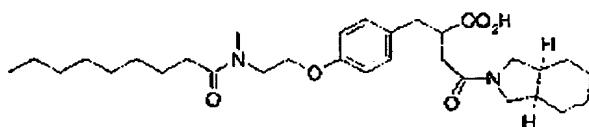
実施例3.7



実施例3.8



実施例3.9



【0178】

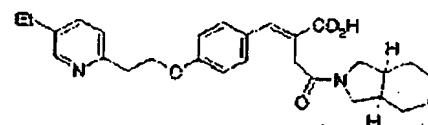
【化25】

(84)

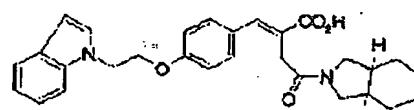
特開2000-344748

165

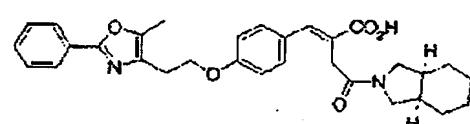
実施例4.0  
165



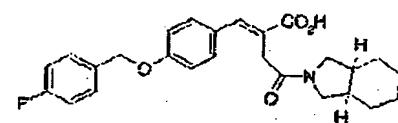
実施例4.1



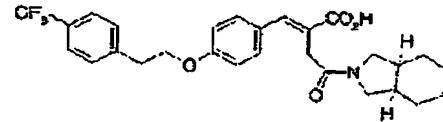
実施例4.2



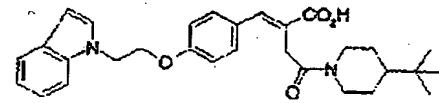
実施例4.3



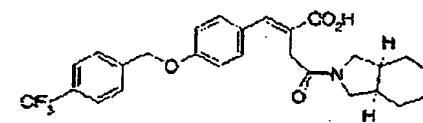
実施例4.4



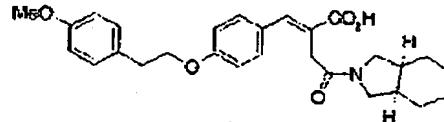
実施例4.5



実施例4.6



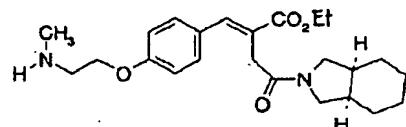
実施例4.7



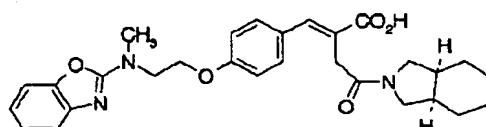
[0179]

[化26]

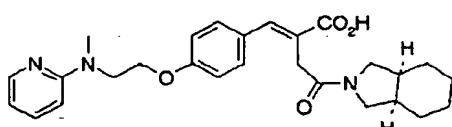
原料製造例9



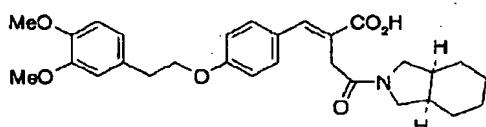
実施例4 8



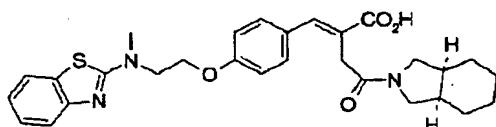
実施例4 9



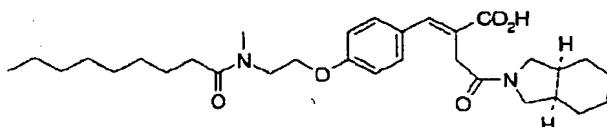
実施例5 0



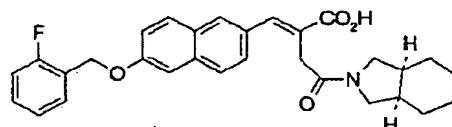
実施例5 1



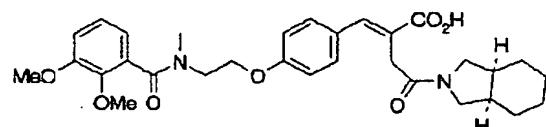
実施例5 2



実施例5 3



実施例5 4

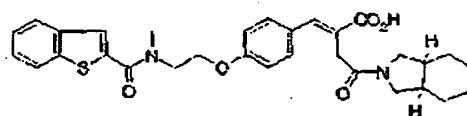


(85)

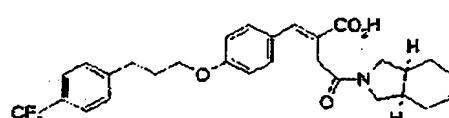
特開 2000-344748

169  
実施例5 5

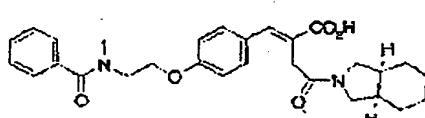
170



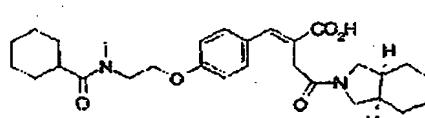
実施例5 6



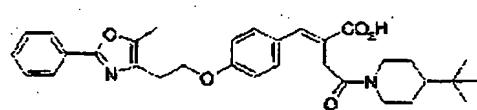
実施例5 7



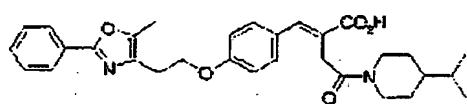
実施例5 8



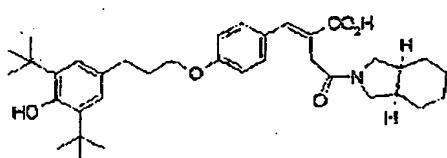
実施例5 9



実施例6 0

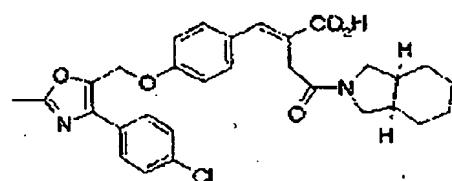


実施例6 1

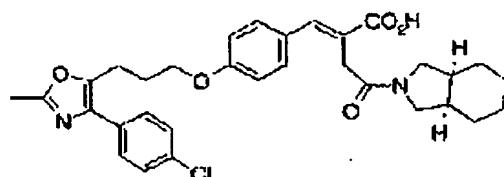


171

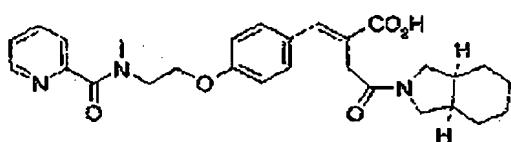
### 实施例6.2



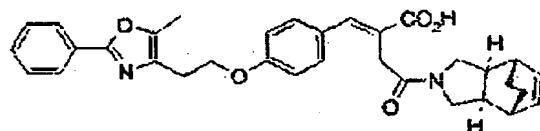
### 实验例 6.3



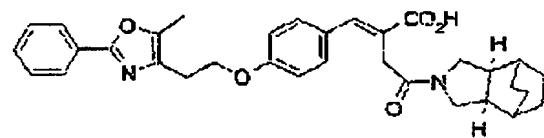
### 案例6.4



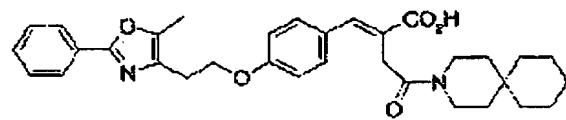
### 实施例6 5



### 实施例6 6



### 实验例6 7

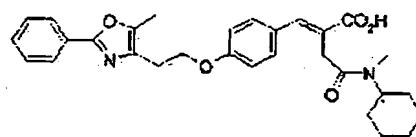


(88)

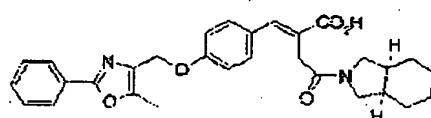
173  
実施例6.8

特開2000-344748

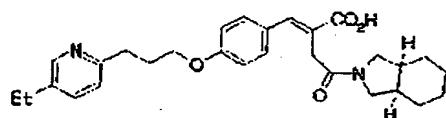
174



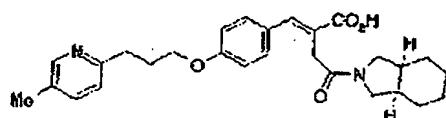
実施例6.9



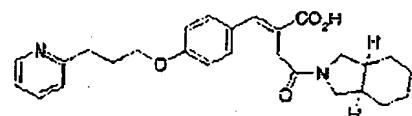
実施例7.0



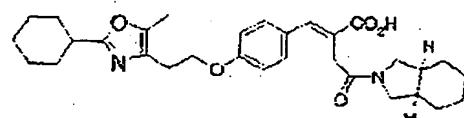
実施例7.1



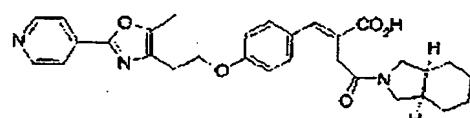
実施例7.2



実施例7.3



実施例7.4



[0183]  
[化30]



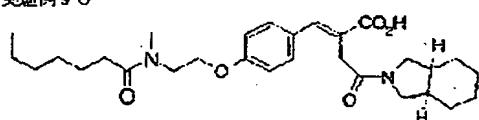
特開2000-344748

178

### 実施例90

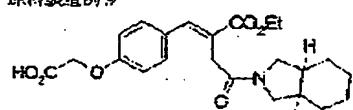
177

(90)

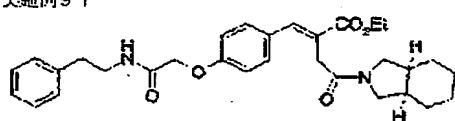


〔0186〕  
〔化33〕

### 原科製造例9

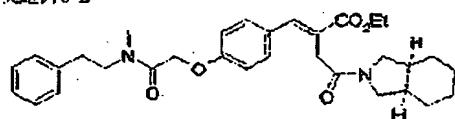


### 案例9.1



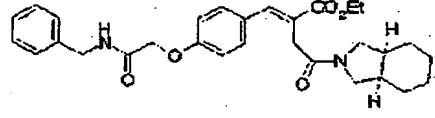
10

完結編 92

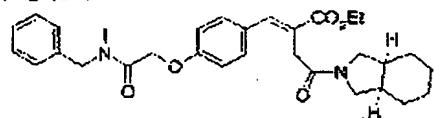


20

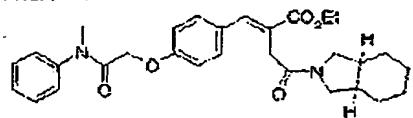
### 実験例9.3



### 实施例9-4

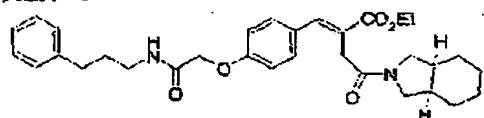


### 実施例9.5



30

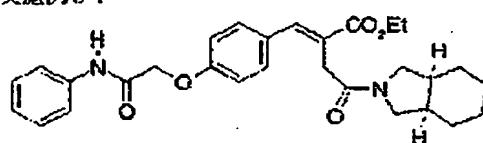
### 実験例9.5



40

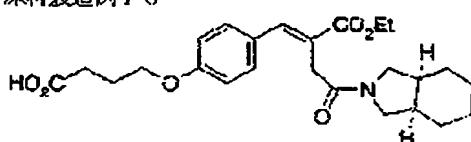
179

実施例9-7

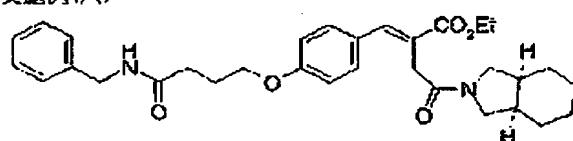


180

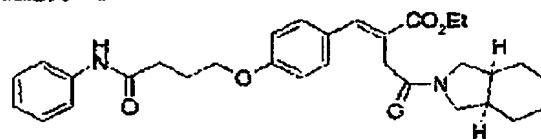
原料製造例1-6



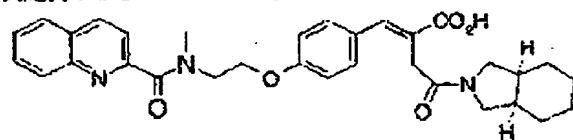
実施例9-8



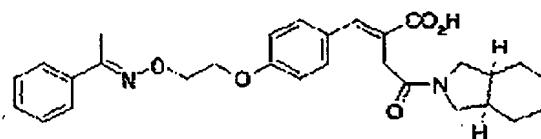
実施例9-9



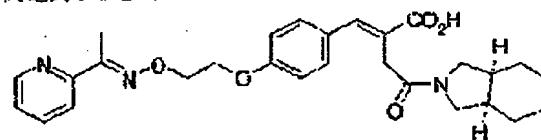
実施例1-0



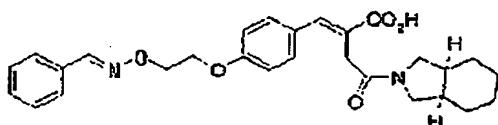
実施例1-0-1



実施例1-0-2



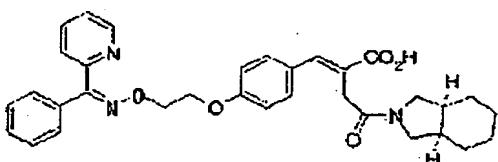
(92)

181  
実施例108

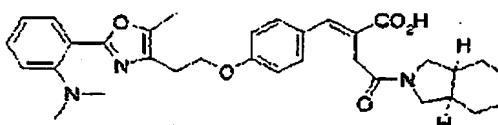
特開2000-344748

182

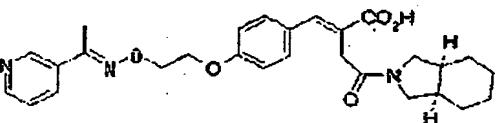
実施例104



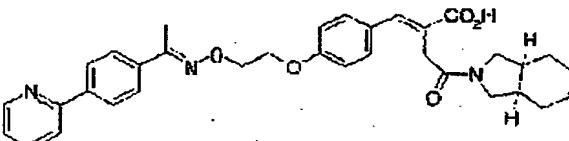
実施例105



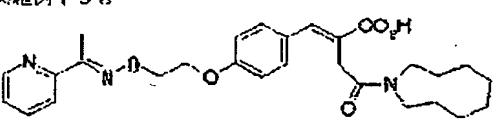
実施例106



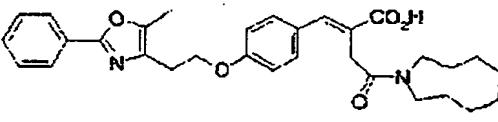
実施例107



実施例108



実施例109



【0188】実施例1の化合物0.5部、乳糖2.5部、結晶セルロース3.5部およびコーンスターーチ3部とをよく混和したのち、コーンスターーチ2部で製した結合剤とよく練合した。この練合物を1.6メッシュで篩過し、オーブン中50°Cで乾燥後、2.4メッシュで篩過する。ここに得た練合粉体とコーンスターーチ8部、結晶セルロース1.1部およびタルク9部とをよく混合したのち、圧縮打撃して1錠当たり有効成分0.5mg含有の錠剤を得た。

製剤処方例2

実施例1の化合物1.0mgと塩化ナトリウム9.0mgを注射用水にて溶解し、通過して発熱物質を除去し、溶液を無菌下でアンプルに移し、殺菌後、密閉するにより有効成分1.0mg含有注射剤を得た。

【0189】実施例1：HIT-T15細胞（肺細胞株）に対するインスリン分泌促進作用

HIT-T15細胞（ $5 \times 10^4$ 細胞/ml）を、4穴培養プレートで10%牛胎児血清を含む培地（ RPMI 1640）を用いて3日間インキュベーター内（37°C, 5% CO<sub>2</sub>）で培養した。細胞を0.2%ウシ血

183

清アルブミン( BSA )を含む Krebs-Ringer bicarbonate buffer ( 0.2% BSA / KRBB ) で 2 回洗浄後、 37°C 、 30 分間ブレインキュベートした。ついで 16.7 mmol/L のグルコースと試験化合物を含む 0.2% BSA / KRBB で 37°C 、 60 分間インキュベートした。細胞上清を回収し、エンザイムイムノアッセイキット( レビスインスリンキット、シバヤギ ) でインスリン量を定置した。化合物群のインスリン分泌量はセナグリニド ( 1.0 μmol/L ) によるインスリン分泌量を 100.0% とした時の相対活性で表した( 表 1 )。

【 0190 】 実験例 2 : 3T3-L1 細胞( 脂肪細胞株 ) に対する脂肪細胞分化促進作用( インスリン抵抗性改善作用 )

3T3-L1 細胞 ( 1 × 10<sup>4</sup> 細胞 / mL ) を、 24 穴コラーゲンコートプレートで 10% 牛胎児血清を含むダ\*

\* ルベッコ改変イーグル培地 ( DMEM ) を用いてコンフルエントになるまでインキュベーター内 ( 37°C 、 5% CO<sub>2</sub> ) で培養した。培地を吸引除去し、 10 μg/mL インスリン、 2.5 μg/mL デキサメタゾンおよび 0.5 mmol/L 3- イソブチル-1- メチルキサンチンを含む DMEM で 2 日間培養後、インスリンを加えた DMEM に替えてさらに 2 日間培養し、その後 DMEM のみで 4 ~ 5 日間培養を続けた。試験化合物は分化開始時より添加した。細胞をリン酸緩衝液で 2 回洗浄後、ソニケーションにより細胞を破碎し、液中のトリグリセライド量をトリグリセライド E- テストワコ( 和光純薬 ) を用いて定置した。化合物群のトリグリセライド増加量はビオグリタゾン ( 1 μmol/L ) によるトリグリセライド量を 100.0% とした時の相対活性で表した( 表 1 )。

【 0191 】

表 1

化合物 ( 実験例番号 )	インスリン分泌促進作用 ( % )	脂肪細胞分化促進作用 ( % )
42	145	103
65	110	84
66	119	85
67	97	92
69	140	94
ビオグリタゾン	10	100
セナグリニド	100	6

【 0192 】 実験例 3 : 糖尿病動物 ( GK ラット ) における血糖低下作用 ( 糖負荷試験 )

一晩 ( 約 16 時間 ) 絶食処置した雄性 GK ラットに、 0.5% ヒドロキシプロビルメチルセルロース ( HPM C ) に懸濁した化合物を経口投与した。 5 分後にブドウ糖 ( 1 g / kg ) を経口投与し、投与後 30 分、 60 分、 120 分および 180 分後に採血した。血液は尾静脈より採取し、小型電極式血糖測定機器アントセンス II ( バイエル・三共 ) を用いて血糖値を測定した。

【 0193 】 実験例 4 : Zucker fatty ラットにおける血糖低下作用 ( 糖負荷試験 )

雄性 Zucker fatty ラットに、 0.5% HPM C に懸濁した化合物を 7 日間反復経口投与した。一晩絶食処置後、ブドウ糖 ( 2 g / kg ) を経口投与し、投※ 40

\* 与後 30 分、 60 分、 120 分および 180 分後に採血した。血液は尾静脈より採取し、小型電極式血糖測定機器アントセンス II ( バイエル・三共 ) を用いて血糖値を測定した。

【 0194 】

【発明の効果】 本発明の一様式 ( 1 ) の化合物はインスリンの分泌促進作用およびインスリン抵抗性改善作用を有し、すぐれた血糖低下作用および脂質低下作用を示すことから糖尿病及び高脂血症の予防または治療薬として有用であるばかりでなく、糖尿病合併症 ( 例えば網膜症、腎症、白内障、冠動脈疾患など ) 令動脈硬化症の予防または治療薬としても有用である。さらには、リウマチなどの自己免疫疾患や癌などの予防または治療薬としても有用である。

フロントページの続き

( 51 ) Int.CI.:

A 61 K 31/423  
31/427  
31/428  
31/44  
31/4427

識別記号

F 1

A 61 K 31/423  
31/427  
31/428  
31/44  
31/4427

マーク ( 参考 )

31/4439	31/4439
31/444	31/444
31/454	31/454
31/4545	31/4545
31/4709	31/4709
31/4725	31/4725
31/496	31/496
31/5377	31/5377
31/55	31/55
A 6 1 P 3/10	A 6 1 P 3/10
9/10	9/10
19/02	19/02
35/00	35/00
37/02	37/02
C 0 7 D 209/44	C 0 7 D 209/44
263/32	263/32
401/12	401/12
405/12	405/12
409/12	409/12
413/12	413/12
413/14	413/14
417/12	417/12

F ターム(参考) 4C055 AA01 BA02 BA16 BB04 BB10  
                   BB11 CA02 CA05 CA06 DA01  
 4C056 AA01 AB01 AC02 AD01 AE03  
                   BA03 BA07 BA08 BB01 BC01  
 4C053 AA01 AA03 BB07 BB08 CC03  
                   CC06 CC07 CC08 CC10 CC12  
                   CC17 CC52 CC54 CC56 CC76  
                   CC94 DD07 DD10 DD12 DD14  
                   DD15 DD19 DD20 EE01  
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC10 BC17  
                   BC21 BC28 BC30 BC33 BC69  
                   BC70 BC73 BC82 BC84 GA01  
                   GA02 GA04 GA07 GA08 GA09  
                   GA10 MA01 MA04 MA14 ZA45  
                   ZA96 ZB07 ZB15 ZB26 ZC03  
                   ZC35  
 4C204 BB01 CB04 DB01 EB01 FB20  
                   GB01

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**